

Aus der Universitäts-Nervenlinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Komm. Direktor: Professor Dr. Schiffer

BEGLEITWIRKUNGEN DER PSYCHIATRISCHEN PHARMAKOTHERAPIE IN DER KLINIK

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

ALFONS BULLERKOTTE

aus Recklinghausen

Mainz 1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554813_0057

Aus der Universitäts-Nervenlinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Komm. Direktor: Professor Dr. Schiffer

BEGLEITWIRKUNGEN DER PSYCHIATRISCHEN PHARMAKOTHERAPIE IN DER KLINIK



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

ALFONS BULLERKOTTE

aus Recklinghausen

Mainz 1968



Dekan: Prof. Dr. Schürmann

Referent: Priv. Doz. Dr. Heinrich

Korreferent: Prof. Dr. D. Langen

Meiner Mutter

aus Dankbarkeit gewidmet

Begleitwirkungen der psychiatrischen Pharmakotherapie
in der Klinik

Untersuchungen über 2040 Fälle aus den Jahren 1953-1964
aus der Mainzer Universitäts-Nervenlinik.

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung

- | | |
|---|----|
| 1. Zweck der Untersuchung | 1 |
| 2. Klärung der Begriffe: Begleitwirkung, Komplikation und klinisch-therapeutischer Effekt | 1 |
| 3. Methodik-Fragebogen | 2 |
| 4. Einteilung der angewandten Medikamente | 6 |
| 5. Beschreibung der untersuchten Patienten | 12 |

II. Eigene Untersuchungsergebnisse 16

A. Psychische Begleitwirkungen

- | | |
|--|----|
| 1. <u>Indolenz</u> | 16 |
| a. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung | 16 |
| 2. <u>Abulie</u> | 16 |
| a. Häufigkeit | |
| 3. <u>Schläfrigkeit</u> | 16 |
| a. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung | 16 |
| b. Altersverteilung | 18 |
| c. Medikamentenabhängigkeit | 18 |
| d. Dosisabhängigkeit | 20 |
| 4. <u>Schlaflosigkeit</u> | 20 |
| a. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung | 20 |
| b. Altersverteilung und zeitliches Auftreten | 21 |

c. Medikamenten-Dosisabhängigkeit	21
d. Klinischer Effekt	22
5. <u>Dysphorisch-depressive Verstimmung</u>	23
a. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung	23
b. Altersverteilung	23
c. Medikamentenabhängigkeit	23
6. <u>Traumaktivierung</u>	24
a. Häufigkeit	24
b. Medikamentenabhängigkeit	24
7. <u>Konzentrations- und mnesticische Störungen</u>	24
Medikamentenabhängigkeit	25
8. <u>Innere Unruhe</u>	25
a. Häufigkeit	25
b. zeitliches Auftreten	25
c. Medikamenten-Dosisabhängigkeit	25
9. <u>Suicidermöglichung</u>	25
a. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung	25
b. Altersverteilung	25
c. Medikamenten- und Dosisabhängigkeit	25
10. <u>Delirante Syndrome</u>	27
a. zeitliches Auftreten	27
b. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung	27
c. Körperliche Grund- bzw. Begleitkrankheiten	27
d. Medikamenten- und Dosisabhängigkeit	28

B. Körperliche Begleitwirkungen

1. <u>Paroxysmale Dyskinesien</u>	29
a. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung	29
b. Wirkung von Antiparkinsonmitteln	30
c. zeitliches Auftreten	31
d. Altersverteilung	31
e. Medikamentenabhängigkeit	32
2. <u>Parkinsonoid</u>	
a. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung	32
b. zeitliches Auftreten	33
c. Altersverteilung	34
d. organische Vorschädigung	34

e. Wirkung von Antiparkinsonmitteln	35
f. Medikamentenabhängigkeit	36
g. Dosisabhängigkeit	38
3. <u>Epileptiforme Anfälle</u>	38
4. <u>Akathisie, Tasikinese</u>	39
a. Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsverteilung	39
b. Medikamenten- und Dosisabhängigkeit	39
5. <u>Hauterscheinungen</u>	40
a. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung	40
b. zeitliches Auftreten	41
c. Altersverteilung	41
d. Medikamenten- und Dosisabhängigkeit	42
e. Applikationsabhängigkeit	43
6. <u>Blutbildveränderungen</u>	43
a. Lymphocytose	43
aa. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung	43
bb. Medikamentenabhängigkeit	44
cc. Dosisabhängigkeit	44
b. Eosinophilien	44
aa. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung	44
bb. Medikamentenabhängigkeit	45
cc. Dosisabhängigkeit	45
c. Leukopenien	45
aa. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung	46
bb. Altersverteilung	46
cc. Medikamentenabhängigkeit	46
d. Blutungen	47
aa. Häufigkeit und Medikamentenabhängigkeit	47
7. <u>Endokrine Störungen</u>	47
a. Amenorrhoe	47
b. Galactorhoe	47
8. <u>Gewichtszunahme, -abnahme</u>	48
9. <u>Paraesthesien</u>	48
10. <u>Paresen</u>	49
a. zentrale	49
b. periphere	50

11.	<u>Thrombosen, Thrombophlebitiden, Embolien</u>	50
a.	Häufigkeit	50
b.	Geschlechtsverteilung	50
c.	Begleitkrankheiten	51
d.	Altersverteilung	52
e.	zeitliches Auftreten	53
f.	Medikamenten-, Dosisabhängigkeit	54
g.	Applikationsabhängigkeit	54
12.	<u>Vegetative Begleitwirkungen</u>	55
a.	<u>Hypotonie</u>	55
aa.	Häufigkeit	55
bb.	Geschlechts-, Altersverteilung	56
cc.	Medikamenten- und Dosisabhängigkeit	56
b.	<u>Tachycardie</u>	57
aa.	Häufigkeit	57
bb.	Medikamenten- und Dosisabhängigkeit	57
c.	<u>Orthostatische Dysregulationen</u>	58
aa.	Häufigkeit	58
bb.	Medikamentenabhängigkeit	58
d.	<u>Kollaps</u>	59
aa.	Häufigkeit und Geschlechtsverteilung	59
bb.	zeitliches Auftreten	59
cc.	Altersverteilung	60
dd.	Medikamenten-, Dosisabhängigkeit	60
e.	<u>Trockenheit der Schleimhäute im Mund-, Nasen-, und Rachenraum</u>	61
aa.	Häufigkeit	61
bb.	Geschlechts-, Altersverteilung	61
cc.	Medikamenten- und Dosisabhängigkeit	62
f.	<u>Hyperhidrosis, Durst, Appetitlosigkeit</u>	62
aa.	Häufigkeit und Medikamentenabhängigkeit	62
g.	<u>Akkomodationsstörungen</u>	63
aa.	Häufigkeit und Geschlechtsverteilung	63
bb.	Altersverteilung	63
cc.	Medikamenten-, Dosisabhängigkeit	64

h. <u>Temperaturanstieg</u>	64
aa. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung	64
bb. Altersverteilung	65
cc. Medikamentenabhängigkeit	65
dd. Dosisabhängigkeit	66
i. <u>Magenbeschwerden</u>	66
aa. Häufigkeit, Geschlechts- und Altersverteilung	66
bb. Medikamenten- und Dosisabhängigkeit	67
j. <u>Obstipation</u>	67
aa. Häufigkeit, Geschlechts- und Altersverteilung	67
bb. Medikamenten- und Dosisabhängigkeit	68
k. <u>Diarrhoe</u>	69
aa. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung	69
bb. Altersverteilung	69
cc. Medikamenten- und Dosisabhängigkeit	70
l. <u>Miktionsstörungen</u>	70
aa. Häufigkeit, Geschlechts- und Altersverteilung	70
bb. Medikamenten- und Dosisabhängigkeit	71
m. <u>Ileus</u>	72
aa. Häufigkeit und Medikamentenabhängigkeit	72
13. <u>Ikterus</u>	72
a. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung	72
b. zeitliches Auftreten	73
c. Altersverteilung	73
d. Medikamentenabhängigkeit	74
14. <u>Infekte</u>	75
a. Rhinitis, b. Anginen, c. Pharyngitiden,	75
d. Tracheobronchitiden	
aa. Häufigkeit, Geschlechts- und Altersverteilung	75
bb. Medikamenten- und Dosisabhängigkeit	76
b. Bronchopneumonien	76
aa. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung	76
bb. Altersverteilung und Medikamentenabhängigkeit	77

c. Infekte der ableitenden Harnwege	78
aa. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung	78
bb. Altersverteilung	
cc. Medikamenten- und Dosisabhängigkeit	78
d. unklare Infekte	79
15. <u>Todesfälle</u>	80
III. <u>Besprechung der Ergebnisse</u>	86
IV. <u>Zusammenfassung</u>	97
V. <u>Literaturverzeichnis</u>	100

I. Einleitung

Seit der Einführung des Chlorpromazins durch DELAY und DENIKER (1952) in die Therapie psychiatrischer Erkrankungen steht mehr denn je bei der zunehmenden Zahl verwendungsfähiger Medikamente die Frage nach den Begleitwirkungen bzw. ernststen Komplikationen im Vordergrund des Interesses. In vielen Fällen bedeuten diese ein ernstes Risiko für den Patienten, und letzten Endes erhofft man sich auch durch eine genaue Analyse der Begleiteffekte eine Klärung pathophysiologischer Zusammenhänge im Bereich des ZNS.

Die vorliegende Untersuchung wurde durchgeführt, um die Risiken der pharmakopsychiatrischen Behandlung mit Neuroleptika und Thymoleptika quantitativ und qualitativ zu erfassen und um bei dem therapeutischen Vorgehen in der Klinik eine rationale Medikamentenauswahl zu ermöglichen. Es wird deshalb immer wieder auf das Gesamtkollektiv der behandelten Patienten verwiesen, um sich retrospektiv einen Eindruck davon zu verschaffen, welchen therapiebedingten Unannehmlichkeiten bzw. Gefährdungen die Patienten ausgesetzt waren.

Wir wählten für unsere Untersuchung die Methode der statistischen Beschreibung, weil wir der Meinung sind, daß eine retrospektive Untersuchung ohne standardisierte Krankenblätter eine statistische Analyse nicht zuläßt.

Da in der vorliegenden Arbeit immer wieder die Rede von Begleitwirkungen, Komplikationen und klinisch-therapeutischem Effekt sein wird, gilt es zum besseren Verständnis, diese Begriffe vorweg zu klären:

1. Unter klinisch-therapeutischem Effekt verstehen wir die therapeutisch erwünschte Wirkung eines Psychopharmakons (die "Hauptwirkung") (HIPPIUS (1964)).
2. Unter den Begleitwirkungen verstehen wir Medikamentenwirkungen, die nicht mehr erkennbar unter den therapeutischen Effekt einzuordnen sind. Sie stellen keine nennenswerte subjektive und objektive Belästigung oder Gefährdung des Patienten dar.
3. Komplikationen stellen dagegen eine erhebliche objektive und subjektive Beeinträchtigung oder Gefährdung des Patienten dar.

Um eine möglichst übersichtliche statistische Auswertung der Krankengeschichten zu erreichen, wurde ein Fragebogen zusammengestellt. Dieser soll Aufschluß geben über alle aufgetretenen Begleitwirkungen und Komplikationen sowie deren Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren.

Name: _____ Vorname: _____ Klin. Aufenthalt: _____
 Geschlecht: _____ Alter: _____ Konstitution: _____
 Beruf: _____ Diagnose: _____ Körp. Grundkrankh.: _____ Begl.krankh.: _____

Angewandte psychotrope Pharmaka:

Intern. Fa.be- MTD Anwend- appl.-art klin. Medikament
 Frein. zeichnung in mg ungszeit i.v.i.m.p.o. Effekt abgesetzt

Begleitwirkungen:

Psychische:

Indolenz:

Abulie:

Somnolenz:

Schlaflosigkeit:

Dysphr.-depress. Verstimmung:

Beeinflussung der Trautätigkeit:

Konzentrationsstörung:

Mnestische Störung:

Unrast:

Suicidermöglichung: Verwirrtheit Halluzination Desorientiertheit
 Delirante Syndrome: opt. akust.

Körperliche:

I. Extrapyramidalmotorische:	Beg.	prim.Ver-	Antipark.	ab- Zun.
"Parkinsonoid": Intensität Tg.Wo		ordnung v.	Antiparkin.	o. Gleich-
		Antiparkin.	sekund.	bleiben d.
				psychot.
				Sympt.
Tremor				
Rigor				
Hypomimie				
Salbengesicht				
Pytalismus				
Bradykinese				
Pro-, Retro-,				
Lateropulsion				

II. Paroxysmale Dyskinesien:

Zungen-Schlund-Syndrom:

Beginn

Torticollis:

Opisthotonus:

Schauanfälle:

Choreiforme Zustände:

Athetose:

Hemiballismus:

Epileptiforme Anfälle: (III.)

IV. Akathisie: Tasikinese:

V. Dermatologische:

a) Juckreiz: b) Exantheme: (Rumpf Extremität Gesicht)

b) Quincke Ödeme: d) Photosensibilität: e) Hautblutungen:

- VI. Hämatologische:
- Agranulocytose:
 - Leukopenien:
 - Lymphocytosen:
 - Eosinophilien:
 - Blutungsdiathese:
- VII. Endokrine:
- Potenzstörung:
 - Libidostörung:
 - Amenorrhoe:
 - Galaktorrhoe:
 - Gynäkomastie:
- VIII. a) Gewichtszunahme: b) Gewichtsabnahme:
- IX. Schmerzminderung:
- X. Paresen, Paraesthesien: Beginn
- XI. Thrombosen: Thrombophlebitiden: Embolien: Beginn
- XII. Vegetative: Beginn
- Hypotonie: RR: Kollaps:
 - Orthostat. Dysregulation:
 - Tachycardie:
 - Trockenheit der Schleimhäute im Nasen-, Rachenraum:
 - Hypersalivation:
 - Hyperhidrosis:
 - Frösteln:
 - Temperaturanstieg:
 - Temperatursenkung:
 - Magenunverträglichkeit:
 - Obstipation:
 - Diarrhoen:
 - Subileus:
 - Ileus:
 - Polyurie:
 - Miktionsstörung:
 - Akkomodationsstörung:
 - Miosis:
 - Mydriasis:
 - Durst:
 - Appetitlosigkeit:
- XIII. Leberschädigung: mit Vorschädigung o. Vorschädigung Beginn
- Ikterus
- XIV. Infekte:
- Rhinitis:
 - Angina:
 - Pharyngitis:
 - Tracheobronchitis:
 - Bronchopneumonie:
 - Infekt der abführenden Harnwege:
 - Unklarer Infekt
- XV. Todesfall:

Die Auswertung der aus dem Fragebogen erzielten Gesamtergebnisse wurde mit Hilfe des χ^2 -Testes (chi-Quadrat-Test) durchgeführt.

Ziel dieses Testes ist es, Häufigkeitsunterschiede daraufhin zu prüfen, ob sie statistisch gesichert sind und nicht etwa nur zufallsbedingt sind. Angewandt wurde der Test z.B. zur Prüfung von

1. Geschlechtsverteilungen
2. Altersverteilungen
3. Medikamentenabhängigkeit
- sowie 4. Dosisabhängigkeit

bei den verschiedenen Begleitwirkungen und Komplikationen. Die statistische Prüfung einer evtl. bestehenden Relation zwischen einer aufgetretenen Begleitwirkung und einer bestimmten Medikamentengruppe und Dosishöhe wurde nur bei der Patientengruppe angestellt, die nicht kombiniert (s.u.) behandelt worden waren. Die χ^2 -Werte sowie die zugehörigen Freiheitsgrade (df) wurden mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitungsanlage IBM 1130 nach untenstehender Formel berechnet und die zugehörigen Signifikanzschranken aus entsprechenden Tabellen abgelesen.

$$\chi^2 = \sum_i \sum_j \frac{(b_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}}$$

wobei $e_{ij} = \frac{b_i \cdot b_j}{b_n}$

(b_{ij} = Beobachtungswert in der Zeile i und Spalte j)

e_{ij} = Erwartungswert in der Zeile i und Spalte j)

(b_i = Summe der i Zeile

b_j = Summe der j Spalte

b_n = Gesamtsumme)

Die in dem untersuchten Zeitraum angewandten Neuroleptika, Thymoleptika und Monoaminoxydasehemmern wurden folgendermaßen eingeteilt (in Anlehnung an HEINRICH):

- A. Milde Neuroleptika nach Art der Piperidylalkyl-Phenothiazinderivate, außerdem auch die Thiaxanthenderivate nach Art des Chlorprothixens. Sie bilden in ihrer Wirksamkeit die Übergangsgruppe zu den psychomotorisch stimulierenden Thymoleptika. Wie diese haben sie zum Teil eine ausgeprägte dynamisch-bipolare Wirkung (HEINRICH), das heißt, in niedrigen Dosen wirken sie antriebssteigernd-antidepressiv, in höheren Dosen psychomotorisch dämpfend.

Firmenbezeichnung	Internat. chem. Kurzbezeichnung
Protaetyl, Verophen	(Promazin)
Melleril	(Thioridazin)
Truxal, Taractan	(Thiaxanthen)
Dominal	(Prothipendyl)

- B. Mäßig starke Neuroleptika (Präparate von ähnlicher Wirkungsqualität wie Chlorpromazin).

Firmenbezeichnung	Internat. chem. Kurzbezeichnung
Pacatal	(Mepazin)
Taxilan	(Perazin)
Megaphen	(Chlorpromazin)
Neurocil	(Laevomepromazin)
Dipiperon	(Dipiperon)

- C. Starke Neuroleptika, zu denen wir die Rauwolfia-Alkaloide, einige Butyrophenonderivate und die piperazinyl-substituierten Phenothiazinabkömmlinge rechnen.

Firmenbezeichnung	Internat. chem. Kurzbezeichnung
Lyogen, Omca	(Fluphenazin)
Randolectil	(Butyrylperazin)
Decentan	(Chlorperphenazin)
Haloperidol	(Haloperidol)
Triperidol	(Triperidol)
Spiroperidol	(Spiroperidol)

Rauwolfiaalkaloide

Rivasin, Serpasil, Sedaraupin

Kombinationspräparate

Vesitan	(Thiopropazat + Chlorphencyclan)
Phasein forte	(Reserpin + Orphenadrin)

- D. Trizyklische Thymoleptika, von denen bisher wohl das Imipramin am bekanntesten geworden ist. Es kann jedoch nicht als das pharmakologisch und klinisch typischste Präparat dieser Gruppe bezeichnet werden.

Wesentlich repräsentativer für den vital stimulierenden klinischen, sogenannten antidepressiven Effekt und auch für die vegetativen Begleiteffekte sind die desmethylierten Verbindungen dieser Gruppe, z.B. das Desipramin. Ähnlich wie dies bei den Neuroleptika durchgeführt wurde, sind auch die trizyklischen Thymoleptika in mild und stark wirksame Medikamente einzuteilen.

Als mildes Thymoleptikum wäre in diesem Zusammenhang das Opipramol zu nennen. Es wurde bereits angedeutet, daß eine Reihe von Psychopharmaka z.B. Melleril, Chlorprothixen, ja bis zu einem gewissen Grade sogar das Chlor-

promazin, insofern eine Art von Übergangszone zwischen Neuro- und Thymoleptika bildet, als diese Substanzen in niedriger Dosierung mehr oder weniger deutlich thymoleptische Eigenschaften haben, während sie in höherer Dosierung schwach neuroleptische Wirkungsqualitäten, sowohl in Hinsicht auf den klinisch-therapeutischen Effekt als auch auf die Begleitwirkungen, haben.

Milde Thymoleptika

<u>Firmenbezeichnung</u>	<u>Internat. chem. Kurzbezeichnung</u>
Insidon	(Opipramol)
Laroxyl, Tryptizol	(Amitriptylin)
Saroten	(Amitriptylin)

E. Starke Thymoleptika

<u>Firmenbezeichnung</u>	<u>Internat. chem. Kurzbezeichnung</u>
Tofranil	(Imipramin)
Pertofran	(Desipramin)

F. Monoaminoxidase-Inhibitoren wurden in den letzten Jahren an der Mainzer Nervenlinik als Therapeutika zugunsten trizyklischer Thymoleptika abgesetzt. Letztere sind verträglicher, besser zu steuern und hinsichtlich ihrer Indikationsbreite besser anwendbar.

In diesem Zusammenhang muß auf das Störsyndrom hingewiesen werden, das dann auftritt, wenn unmittelbar nach einer MAO-Hemmer-Behandlung ein trizyklisches Thymoleptikum verabreicht wird.

Es kommt unter Umständen zu schweren vegetativen und psychomotorischen Störungen, gelegentlich sogar mit tödlichem Ausgang. Ursächlich dürfte eine Anreicherung von Monoaminen im Gehirn verantwortlich zu machen sein.
(HARRER)

Ataraktika z.B. (Meproamat, Diazepoxyd, Diazepam) wurden in unsere Untersuchungen nicht einbezogen.

MAO-Inhibitoren

Firmenbezeichnung	Internat. chem. Kurzbezeichnung
Marsilid	(Iproniazid)
Marplan	(Isocarboxazid)
Niamid	(Nialamid)
Nardil	(Phenelzin)

Die oben aufgeführten Medikamente wurden

1. nicht kombiniert
2. kombiniert

angewandt, wobei im letzteren Falle zwei oder mehr Medikamente verschiedener Gruppen miteinander bzw. nacheinander verordnet worden waren.

Zahlenmäßig beläuft sich die 1. Kategorie nicht kombiniert auf 1530 Patienten. Sie verteilen sich wie folgt auf die einzelnen Gruppen:

Substanzgruppen	Patienten
Milde Neuroleptika	189
Mäßig starke Neuroleptika	935
Starke Neuroleptika	264
Milde Thymoleptika	39
Starke Thymoleptika	56
MAO-Inhibitoren	47

gesamt

1530

Tabelle: Gesamtzahlen der nicht kombiniert behandelten Patienten.

Demgegenüber stehen die 510 Patienten, die kombiniert behandelt worden waren. Zur Beurteilung der Begleitwirkungen und Komplikationen unter verschieden hoher Dosierung wird eine Einteilung in zwei Dosisbereiche vorgenommen.

Im folgenden wird in Anlehnung an HEINRICH (1965) eine tabellarische Übersicht der in der Mainzer Nervenklinik angewandten Psychopharmaka mit ihren entsprechenden Dosisbereichen gegeben. Dosisbereich I entspricht bei relativ kurzfristigen stationären Behandlungsverläufen, wie sie in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle vorliegen, Tagesdosen, welche die an der Mainzer Klinik gebräuchlichen Durchschnittsdosen nicht überschreiten. Dosisbereich II umfaßt die darüberliegenden "hohen" Tagesdosen.

Einteilung der Psychopharmaka in Dosisbereiche
(HEINRICH 1965)

Milde Neuroleptika

Klinische Tagesdosen in mg
Dosisbereich

	I	II
Protactyl, Verophen	bis 600 mg	über 600 mg
Melleril	" 400 mg	" 400 mg
Truxal, Taraetan	" 500 mg	" 500 mg
Dominal	" 600 mg	" 600 mg

Mäßig starke Neuroleptika

Pacatal	" 200 mg	" 200 mg
Taxilan	" 600 mg	" 600 mg
Megaphen	" 600 mg	" 600 mg
Neurocil	" 400 mg	" 400 mg
Dipiperon	" 280 mg	" 280 mg

Dosisbereich

	I	II
<u>Starke Neuroleptika</u>		
Lyogen, Omca	bis 16 mg	über 16 mg
Randolectil	" 20 mg	" 20 mg
Decentan	" 56 mg	" 56 mg
Haloperidol	" 16 mg	" 16 mg
Triperidol	" 2,5 mg	" 2,5 mg
Spiroperidol	" 2 mg	" 2 mg

Rauwolfiaalkaloide

Rivasin, Serpasil, Sedaraupin	" 12 mg	" 12 mg
-------------------------------	---------	---------

Kombinationspräparat

Vesitan	" 40 mg	" 40 mg
Phasein forte	" 12 mg	" 12 mg

Milde Thymoleptika

Insidon	" 300 mg	" 300 mg
Laroxyl, Tryptizol	" 300 mg	" 300 mg
Saroten	" 300 mg	" 300 mg
ID 22	" 300 mg	" 300 mg

Starke Thymoleptika

Tofranil	" 300 mg	" 300 mg
Pertofran	" 200 mg	" 200 mg

MAO-Hemmer

Marsilid	" 100 mg	" 100 mg
Marplan	" 40 mg	" 40 mg
Niamid	" 150 mg	" 150 mg
Nardil	" 45 mg	" 45 mg

Insgesamt wurden - um eine annähernd exakte Analyse zu erreichen - kollektivstatistisch die Krankenblätter der in 11 1/2 Jahren (1953 - 1964) in der Mainzer Nervenklinik pharmakopsychiatrisch behandelten Patienten ausgewertet. Dabei stützt sich unsere Untersuchung auf eine Gesamtzahl von 2040 Patienten, von denen 1346 weiblich (66 %), 694 männlich (33 %) waren.

In 344 Fällen (16,8 %) wurden überhaupt keine Begleitwirkungen verzeichnet, es handelte sich um 224 Frauen (17,8 %) und 120 Männer (17,7 %). Diese Zahlen machen deutlich, daß insgesamt eine global geschlechtsspezifische Resistenz gegenüber den Begleitwirkungen der Psychopharmaka nicht nachzuweisen ist.

Prüfung auf Altersabhängigkeit der Patienten mit und ohne Nebenwirkungen

Alter	-20	21-40	41-60	über 60	insgesamt
ohne NW	122	693	693	187	1695
mit NW	20	134	147	44	345
insgesamt	142	827	840	231	2040

Die Prüfung der Altersabhängigkeit der Patienten mit und ohne Begleitwirkungen ergab keinen Anhalt auf globale Bevorzugung einer bestimmten Altersgruppe.

$$\chi^2 = 2.0600, df = 3, P > 5 \%$$

Zur Vereinfachung der Auswertung der klinischen Krankheitsbilder wurde eine Einteilung in drei Diagnosegruppen vorgenommen (HELMCHEN, HIPPIUS und MEYER).

- I. Schizophrene Psychosen
- II. Manisch-depressive Psychosen (Zyklothymien)
- III. Symptomatische Psychosen

Unsere 2040 erfaßten Kranken verteilen sich in folgender Weise auf die einzelnen Diagnosekategorien:

	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964
schiz.												
Psychosen	14	42	76	63	88	104	83	69	88	80	58	25
Zyklo-												
thymien	10	31	98	81	78	89	88	86	69	69	55	16
Sympt.												
Psych.	/	29	92	57	71	57	56	50	17	27	18	6
insg.	24	102	266	201	237	250	227	205	174	176	131	47

Die Tabelle zeigt, daß der Anteil der einzelnen neuroleptisch und thymoleptisch sowie mit MAO-I behandelten Patientengruppen in den verschiedenen Jahren nicht konstant blieb.

Geschlechtsverteilung der 3 Diagnosegruppen

Diagnose	insgesamt		
Schizophrenie	302	488	790
Zyklothymie	191	579	770
symptom. Psychose	201	279	480
	694	1346	2040

Es ließ sich statistisch sichern, daß in den drei Diagnosegruppen unterschiedlich viele Männer und Frauen erkrankt waren.

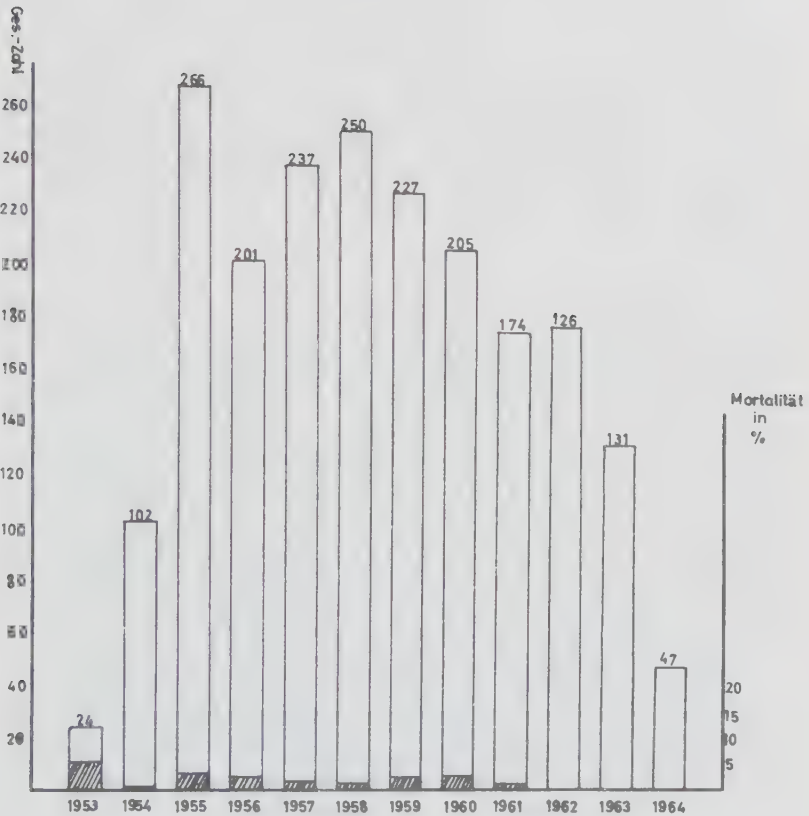
($\chi^2 = 48,55$; $df = 2$; $P = 1\%$)

Altersverteilung in den 3 Diagnosegruppen

	0-20	21-40	41-60	über 60	insgesamt
Schizophrenie	98	463	196	33	790
Zyklothymie	9	189	432	141	770
Sympt. Psychose	35	184	206	55	480
	142	836	834	229	2040

Ebenso unterscheidet sich die Altersverteilung der 3 Diagnosegruppen statistisch signifikant voneinander. ($\chi^2 = 345,718$; df = 6)

Das folgende Diagramm gibt eine Übersicht der insgesamt behandelten Patienten in den untersuchten Jahrgängen (absolute Zahlen) und deren Mortalität (in %). Auffallend daran ist eine Abnahme der Todesfälle von 1962 an. Ob eine gezieltere oder vorsichtigere Anwendung der Psychopharmaka ausschlaggebend für diese Veränderung ist, muß eine spätere Prüfung der Todesfälle ergeben.



Übersicht über die insgesamt behandelten Patienten
in den verschiedenen Jahrgängen (Kolumnen) und ihre Mor-
talität in % (Schraffuren)

II. Eigene Untersuchungsergebnisse

A. Psychische Begleitwirkungen

Bei den psychischen Wirkungsqualitäten der Neuroleptika, Thymoleptika und MAO-I ist es wesentlich schwieriger als bei den somatischen Effekten, die therapeutisch erwünschten von den therapeutisch unerwünschten Wirkungen abzugrenzen. v.Baeyer bezeichnet die Wirkungen psychotroper Substanzen auf das Befinden, Erleben und Verhalten von Gesunden, nicht psychotischen Personen als "Eigenwirkung."

Dem Begriff der psychischen "Eigenwirkung" stellt er den klinischen Effekt gegenüber, worunter er die kausal keineswegs geklärten Veränderungen der psychotischen Symptomatik unter Neuroleptika und Thymoleptika versteht.

Die Kennzeichnung psychischer Syndrome als Begleitwirkungen, die im Verlauf der Pharmakotherapie auftreten, stößt im wesentlichen auf methodische Schwierigkeiten. Es kann nicht genau entschieden werden, wo die Pharmakonwirkung aufhört und die Krankheitswirkung anfängt. (HELMCHEN, HIPPIUS)

1. Von unseren 2040 Patienten zeigten 37 (1,8 %) eine stärkere Indolenz als Begleiterscheinung der pharmakopsychiatrischen Therapie, die sich in einer Gleichgültigkeit gegenüber dem Geschehen in der Umwelt äußerte; von den 37 Patienten waren 30 Frauen (2,2 %) und 7 Männer (1 %) betroffen.
2. Ein akinetisches-abulisches Syndrom (FLÜGEL und BENTE) trat bei 0,2 % der Fälle auf.
3. Häufiger bestanden Müdigkeit und Schläfrigkeit (265 Fälle = 13 %, die fast ausschließlich initial auftraten und bei 24 Patienten eine bemerkenswerte, aber nicht sichere Relation zur extrapyramidalen Motorik zeigten. Diese stark sedierende Wir-

kung der applizierten Neuroleptika, seltener der Thymoleptika, welche die Helligkeit des Bewußtseins herabsetzt, - der Patient ist aber jederzeit erweckbar, - tritt bei Gesunden wie auch bei Kranken als Begleiterscheinung auf.

Meistens entscheiden im psychischen Bereich nur quantitative Unterschiede, ob ein Effekt im Verlauf der Behandlung erwünscht oder unerwünscht ist. Interessant ist, daß Frauen mit 15 % deutlich vor den Männern mit 8,7 % rangierten; dieses Ergebnis ließ sich im χ^2 -Test statistisch sichern.

	♂	♀	Σ	
Somnolenz	59	206	265	$\chi^2 = 18,75;$
keine Somnolenz	635	1140	1775	$df = 1;$
	694	1346	2040	$P < 1\%;$

Abb. Geschlechtsverteilung der Patienten mit und ohne Schläfrigkeit sowie der zugehörige χ^2 -Wert.

Bei Prüfung der Altersverteilung der Patienten mit und ohne Schläfrigkeit bestand im χ^2 -Test ($\chi^2 = 5,7122$ $df = 3$; $P > 5\%$) kein eindeutig statistisch nachweisbarer Unterschied.

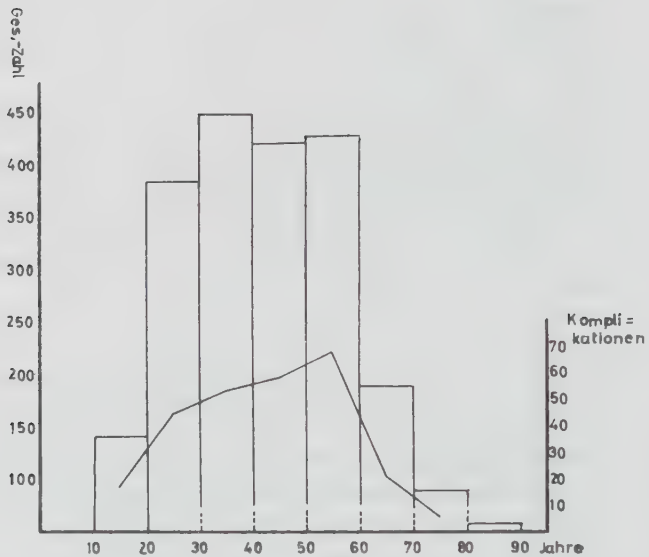


Abb. Gegenüberstellung der Gesamtaltersverteilung (linke Ordinate: Säulendiagramm) und der Zahl der Somnolenzfälle in jeder Altersstufe (rechte Ordinate: Kurvendarstellung)

Zur Prüfung der Häufigkeit von Indolenz, Abulie und Somnolenz bei den verschiedenen Medikamentengruppen wurden die Gesamtzahlen dieser drei Gruppen zusammengefaßt, um genügend große Zahlen für den χ^2 -Test zu erhalten. Es ließ sich zeigen, daß diese psychischen Begleitwirkungen bei den verschiedenen Medikamentengruppen signifikant unterschiedlich häufig auftraten.

Wie die Tabelle zeigt, riefen die mäßig starken Neuroleptika signifikant häufiger eine Indolenz, Abulie und Schläfrigkeit hervor.

Die Vergleiche der drei Neuroleptikagruppen miteinander ergaben folgende χ^2 -Werte:

Neuroleptika	mäßig starke	Indolenz, Abulie Somnolenz		Ges. behandelte
		absolut	%	
milde	26,4 P < 1%	11	6	189

Neuroleptika	milde	Indolenz, Abulie Somnolenz		Ges. behandelte
		absolut	%	
starke	1,1 P < 5%	24	9	264

Neuroleptika	starke	Indolenz, Abulie Somnolenz		Ges. behandelte
		absolut	%	
mäßig starke	17,1 P < 1%	200	21	935

Tabellen:

χ^2 -Werte für die unterschiedliche Häufigkeit von Indolenz, Abulie und Somnolenz beim Vergleich untereinander.

Die letzten Spalten geben die absolute und prozentuale Häufigkeit dieser Begleitwirkungen bei nicht kombinierter Therapie mit Neuroleptika an.

Ein Vergleich zwischen Neuroleptika und Thymoleptika zeigte ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Indolenz, Abulie und Schläfrigkeit unter Neuroleptika. In keiner Medikamentengruppe ließ sich eine Abhängigkeit von der Dosishöhe sichern.

4. Als Begleitwirkung schwer objektivierbar erwies sich die Schlaflosigkeit, da es sich bei den Patienten um Psychotiker handelte, bei denen Schlafstörungen häufig sind.

Bei den 63 Patienten (3 %) unserer Krankengruppe handelte es sich nur um solche Fälle, die mit größter Wahrscheinlichkeit diese Begleitwirkung im Zusammenhang mit der Verordnung von Psychopharmaka boten; denn bei allen Untersuchten kam es erst nach der Behandlung mit Psychopharmaka über längere Zeit zu quälender Schlaflosigkeit. 43 Frauen (3,2 %) und 20 Männer (2,9 %) waren davon betroffen.

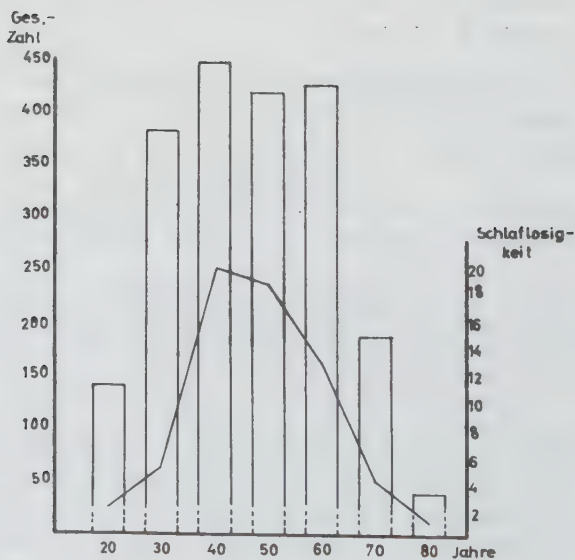


Abb. Vergleich der Gesamaltersverteilung mit der Altersverteilung der Patienten mit Schlaflosigkeit

Eine Bevorzugung bestimmter Altersgruppen ließ sich statistisch nicht sichern.

Während die Somnolenz als initiale Nebenwirkung zu betrachten ist, bestanden Schlafstörungen bei den 63 erfaßten Patienten vor allem in der dritten und vierten Woche.

Die Häufigkeit des Auftretens von Schlaflosigkeit ergab keine signifikanten Unterschiede bei den verschiedenen Medikamentengruppen der nicht kombinierten Therapie.

Wie häufig die verschiedenen Medikamentengruppen eine Schlaflosigkeit verursachten, zeigt folgende Abbildung:

	Schlaflosigkeit		Ges.behandelte
	absolut	%	
milde Neuroleptika	3	2	189
mäßig starke Neuroleptika	26	3	935
starke Neuroleptika	3	1	264
milde Thymoleptika	1	2	39
starke Thymoleptika	1	2	56
MAO-I	3	7	47

$$\chi^2 = 6,1411$$

$$df = 5;$$

$$P > 5 \%$$

5. Es darf nicht übersehen werden, daß die pharmakogene Passivierung der psychischen Aktivität in mehr oder weniger ausgeprägtem Maße Züge einer depressiven Verstimmung imitieren kann. Im wesentlichen kam es bei der Beurteilung dieser depressiven Begleitwirkung auf die Ausgangsstimmung des Patienten bzw. den Stimmungs-umschwung nach Einnahme der Psychopharmaka an. Bei 96 von 2040 Patienten (4,3 %) ergab sich aufgrund der Angaben in den Krankheitsverläufen der Verdacht auf eine pharmakogene depressive Verstimmung. Es handelte sich um 76 Frauen (5,5 %) und 20 Männer (2,9 %). Die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts ließ sich statistisch nicht sichern. Ebenso lag eine Altersgruppenspezifität nicht vor.

Als statistisch relevantes Ergebnis ergab die Prüfung auf Medikamentenabhängigkeit nicht kombiniert gegebener Psychopharmaka, daß eine depressive Verstimmung bei den verschiedenen Gruppen unterschiedlich häufig vorkam.

Neuroleptika:

		depress.Verst.		Ges.beh.
		absolut	%	
Neuroleptika	starke	3	1	264
mäßig starke	$\chi^2=7,7; df=1; P<0,01$	48	5	935

Abb. χ^2 -Werte für die unterschiedliche Häufigkeit von depressiver Verstimmung beim Vergleich mäßig starker mit starken Neuroleptika

Thymoleptika: Es bestand eine Tendenz zum häufigeren Auftreten depressiver Verstimmung unter milden Thymoleptika, die jedoch statistisch nicht gesichert werden konnte.

MAO-I: Bemerkenswert war, daß unter der Applikation von MAO-Inhibitoren in 8,5 % von 47 Fällen eine depressive Verstimmung manifest wurde. Eine Dosisabhängigkeit bestand in keiner Gruppe.

Jedoch konnten wir auch hier das hochsignifikante Ergebnis errechnen, daß depressive Verstimmungen häufiger unter kombinierter Behandlung auftraten.

	Depress.		Σ
	Verstimmungen	keine	
nicht kombinierte Therapie	58	1472	1530
kombinierte Therapie	38	472	510
	96	1944	2040

$$\chi^2 = 11,4266; df = 1; P < 0,001.$$

Die 38 Patienten mit depressiver Verstimmung unter kombinierter Therapie hatten vorwiegend milde mit starken Neuroleptika, aber auch milde Neuroleptika in Verbindung mit milden und starken Thymoleptika erhalten. Die von FAUCETT gemachte Beobachtung von Depressionen besonders unter Reserpin konnten wir durch unsere Untersuchungen nicht erhärten. - Allerdings muß man annehmen, daß eine länger dauernde pharma-psychiatrische Therapie die Möglichkeit des Auftretens depressiver Begleitwirkungen in sich birgt.

6. Über Traumaktivierung berichteten 0,8 % der 2040 Patienten, ohne daß eine geschlechtsgebundene Relation zu erweisen war. Eine 57jährige Frau bezeichnete die Chlorpromazintablette als "Traumpille". 12 Patienten hatten Chlorpromazin in einer DTD⁺ von 360 mg erhalten. Die restlichen 5 waren mit Thioridazin bis 450 mg/d (1 Patient), Chlorperphenazin bis 50 mg/d (1 Patient), Chlorpromazin mit Reserpin (1 Patient) und Chlorpromazin mit Isocarboxacid (1 Patient) sowie in einem Falle mit Chlorpromazin, Prothipendyl und Iproniazid (1 Patient) behandelt worden.
7. Konzentrationsstörungen konnten wir bei 0,3 %, mnestische Störungen bei 0,7 % beobachten.

+ DTD = durchschnittliche Tagesdosis

Erstere traten unter Chlorpromazin allein (3 Fälle) bei einer DTD von 400 mg und kombiniert mit Chlorperphenazin (1 Fall) sowie unter Chlorperphenazin (2 Fälle) und Triperidol (1 Fall) auf.

8. Unrast und innere Unruhe traten ebenso wie die Somnolenz in den ersten Tagen bei 7,5 % aller Patienten (= 155 Patienten) auf. Eine Altersbevorzugung konnte nicht erwiesen werden.

Im χ^2 -Test zeigte sich keine besondere Bevorzugung einer Medikamentengruppe ($\chi^2 = 2,6969$; $df = 5$; $P > 5 \%$). Ebenso hatte die Dosishöhe keinen wesentlichen Einfluß auf das Zustandekommen von innerer Unruhe.

Aus unserem Zahlenmaterial war ersichtlich, daß die kombinierte Therapie statistisch häufiger zu innerer Unruhe führte als die nichtkombinierte ($\chi^2 = 51,6700$; $df = 1$; $P < 1 \%$).

9. Die Suicidermöglichkeit (HEINRICH) wird häufig als Begleitwirkung der Thymolepsie bezeichnet. Sie ist jedoch genauer besehen eher Ausdruck des ergoleptischen Haupteffektes auf die depressive Herabgestimmtheit. Gerade am Beispiel der Suicidermöglichkeit wird deutlich, wie sehr die Thymolepsie mit einer Vermehrung der Handlungsbereitschaft einhergeht.

19 von 2040 Patienten (0,9 %), 15 Frauen (1 %) und 4 Männer (0,6 %), machten unter der Therapie einen SMV, wobei eine 32jährige Frau gleich zweimal innerhalb kurzer Zeit einen SMV unternahm.

Wesentlich für die Beurteilung von Selbstmordversuchen unter der pharmako-psychiatrischen Behandlung ist die Feststellung, ob es trotz oder wegen der Verordnung von Neuroleptika, Thymoleptika oder MAO-I zu dieser „Begleitwirkung“ gekommen war. Der von uns durchgeführte χ^2 -Test ergab in dieser Frage keinen signifikanten Unterschied;

d.h. es waren etwa gleich viele Patienten, die trotz und ebenso viele wegen der verordneten Psychopharmaka einen SMV machten. Es erwies sich, daß depressiv Erkrankte statistisch häufiger einen SMV unternahmen als schizophrene oder Kranke mit symptomatischen Psychosen. Die Bevorzugung einer bestimmten Altersgruppe ließ sich nicht sichern.

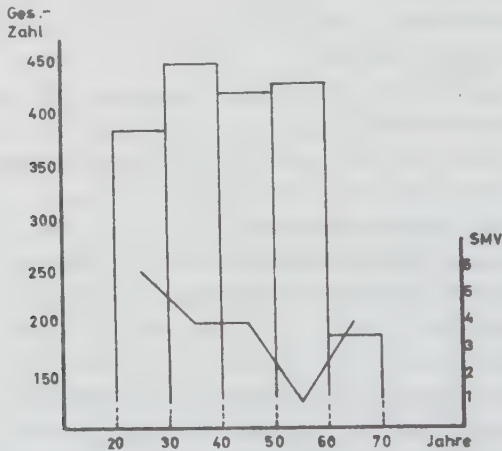


Abb.: Altersverteilung der Patienten mit Selbstmordversuch (Kurvendiagramm) im Vergleich zur Gesamtaltersverteilung (Säulendiagramm)

Die Prüfung der Medikamentenabhängigkeit zeigte keinen relevanten Unterschied bezüglich der Neuroleptika, Thymoleptika und MAO-I.

Von den 19 Patienten waren 13 nicht kombiniert behandelt worden, und zwar insgesamt 12 mit Neuroleptika und einer mit MAO-I. Thymoleptika vom Imipramintyp waren in 5 Fällen kombiniert gegeben worden, und zwar mit milden (3), mäßig starken (1) und starken Neuroleptika (1). Im letzten Fall war zusätzlich noch ein MAO-Inhibitor verordnet worden. Ein letzter Patient hatte Chlorpromazin mit Reserpin erhalten.

Eine Dosisabhängigkeit konnte nicht festgestellt werden.

10. Delirante Syndrome

Als eindrucksvolle und nicht selten unter der neuroleptischen wie thymoleptischen Behandlung auftretende psychische Begleitwirkungen imponierten delirante Syndrome. Die delirante Symptomatik mit Verwirrheitszuständen, akustischen und optischen Halluzinationen und psychomotorischer Unruhe befiel die Patienten meist in den frühen Abendstunden (17⁰⁰ - 18⁰⁰). Nach Abklingen der Zwischenfälle gaben sich die Kranken geordnet und häufig psychisch gebessert.

Bei der Durchsicht unseres Krankenguts erfaßten wir alle in den Krankengeschichten beschriebenen kurz (Minuten) - und langdauernden (Stunden) deliranten Episoden. Dabei kamen wir zu der Zahl von 84 von 2040 Patienten (4,1 %), die sich nach dem Geschlecht auf 63 von 1346 Frauen (4,6 %) und 21 von 624 Männer (3,1 %) verteilten.

Die mit 4,6 % beteiligten Frauen kommen in etwa dem von HELMCHEN angegebenen Wert von 5,8 % nahe. Entgegen der Feststellung von HÄFNER waren bei uns die Männer gegenüber den Frauen nicht in der Überzahl. Das Ausmaß und die Intensität der genannten psychischen Symptome waren recht unterschiedlich.

Zur Klärung der Ätiologie untersuchten wir die vorliegenden Delirien

1. auf cerebrale Vorschädigung
2. auf begleitende Kreislaufkrisen

15 der 84 Delirpatienten (1,7 %) waren cerebral vorgeschädigt im Sinne einer Cerebralsklerose oder einer Hirn-atrophie.

Zu bemerken wäre hier noch das Delir einer 31jährigen Frau nach einer Virusencephalitis.

Das Alter dieser Kranken lag zwischen 55 - 83 Jahren, so- daß darin ein dispositioneller Faktor gesehen werden kann, zumal auch die durchschnittliche Tagesdosis unter der jüngerer und nicht hirngeschädigter Patienten lag.

Kreislaufstörungen, die auf eine Durchblutungsstörung im Gehirn schließen ließen, wiesen 34 Patienten in Form von Hypotonie, Tachycardie und Kollaps auf.

Es wurden zwei Todesfälle beobachtet (2,3 %); wobei hierzu gesagt werden muß, daß der Tod dieser Patienten mit Sicherheit keine Folge pharmakogener Delirien war. Eine Patientin starb an einem arterio-mesenterialen Duodenalverschluß, die andere an einer noch zu diskutierenden Pneumonie.

In einem einzigen Fall sahen wir ein ausgeprägtes Delir bei einer 54jährigen Patientin im Zusammenhang mit einem Diabetes mellitus nach chronischem Alkoholabusus, sodaß der kausale Zusammenhang zwischen Begleitkrankheiten und Begleitwirkungen in diesem einzelnen Fall nicht gesichert werden kann.

Delirante Syndrome sahen wir 59mal unter neuroleptischer nicht kombinierter Therapie. Am signifikant häufigsten verursachten gemäß unseren Untersuchungen mäßig starke Neuroleptika diese pharmakogenen Delirien.

Neuroleptika: (nicht kombiniert)

Neuroleptika	mäßig starke	Delirien absolut	%	Ges.behand.
milde	$\chi^2=3,5$; df=1; $P > 5\%$;	4	2	189

Neuroleptika	starke	Delirien absolut	%	Ges.behand.
mäßig starke	$\chi^2=7,1$; df=1; $P < 1\%$;	51	5,4	935

Neuroleptika	milde	Delirien absolut	%	Ges.behand.
starke	$\chi^2=96$; df=1; $P > 5\%$;	4	1,5	264

Abb.: χ^2 -Werte für die unterschiedliche Häufigkeit von deliranten Syndromen beim Vergleich milder mit mäßig starken und starken Neuroleptika. Die letzten beiden Spalten zeigen die Nebenwirkungen in absoluten Zahlen und in %.

Die Bevorzugung eines der beiden Dosisbereiche ließ sich nicht sichern. Wir konnten allerdings nicht feststellen, ob und inwieweit die Schnelligkeit der Dosissteigerung ausschlaggebend für das Auftreten deliranter Syndrome gewesen ist.

25 Patienten zeigten ein Delir unter kombinierter Pharmakotherapie. Sie hatten Chlorpromazin mit Chlorperphenazin (4), mit Mepazin (4), mit Reserpin (5), mit Imipramin (2), sowie Chlorperphenazin mit Thiaxanthen (1), mit Frothipendyl und Thioridazin (1) mit Frothipendyl und Chlorpromazin (1), mit Mepazin und Chlorpromazin (1) erhalten. Zwei weitere Patienten waren mit Frothipendyl, MAO-I und Thiaxanthen, zwei andere mit Frothipendyl und Promazin und wiederum zwei Patienten mit Frothipendyl und Mepazin (1) sowie Thiaxanthen mit trizyklischen Thy-moleptika (1) behandelt worden. Auch in diesen Fällen dürften milde wie mäßig starke Neuroleptika entscheidend am Zustandekommen eines Delirs beteiligt gewesen sein.

B. Körperliche Begleitwirkungen

1. Paroxysmale Dyskinesien

Neben dem Parkinsonsyndrom kam es bei 24 von 2040 Patienten (1,1 %) zu paroxysmalen Dyskinesien (PAULSON, KUIEN-KAMPPF und TARNOW (1956)).

Es handelt sich dabei um anfallsartig auftretende, unwillkürliche, tonische Krampfstände synergistischer Muskelgruppen, häufig im perioralen Bereich, die für den Patienten qualvoll sind und für die Umgebung bedrohlich aussehen.

HÄFNER gab eine Frequenz von 1,5 % bei einer Gesamtzahl von 1590 Patienten an. Die Zahl von 24 Fällen ist so klein, daß der konstatierte Unterschied zwischen der Häufigkeit bei Frauen (0,95 %) und Männern (1,6 %) nicht im Sinne einer geschlechtsgebundenen Anfälligkeit zu verwerten ist.

Auch hier zeigte sich, daß eine gleichzeitige Verordnung von Antiparkinsonmitteln - bei 7 von unseren 24 Fällen - nicht unbedingt das Auftreten solcher Hyperkinesien verhindern kann.

Bei allen Patienten handelt es sich um ein einmaliges Auftreten hyperkinetischer Syndrome, die nach Reduzierung der Dosis oder durch Injektion eines Antiparkinsonmittels zum Verschwinden gebracht werden konnten.

Im einzelnen kam es:

- 14 mal zu Zungen-Schlund-Syndromen
- 4 mal zu Schauanfällen
- 3 mal zu choreiformen Zuständen
- 1 mal zu Torticollis
- 1 mal zu Athetose
- 1 mal zu Opisthotonus

Es fand sich kein Fall, bei dem sich ein hyperkinetisch-dystonisches Syndrom nach einem hypokinetischen Parkinsonoid entwickelte.

Im Gegensatz zu den in späteren Behandlungszeiträumen auftretenden hypokinetischen Syndromen, manifestierten sich die striären Dyskinesien vorwiegend in der ersten (12 Fälle) und auch in der zweiten Woche (8 Fälle).

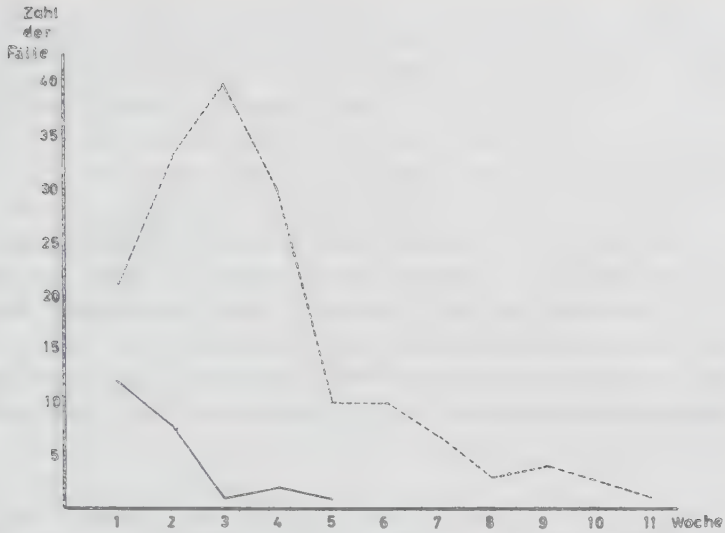


Abb.: Gegenüberstellung der Manifestationszeiten des hyperkinetischen — und des hypokinetischen Syndroms.

Die Häufigkeit von paroxysmaler Dyskinesien ergab in den verschiedenen Altersstufen keine signifikanten Unterschiede.

	20 J.	21-40	41-60	über 60	insgesamt
paroxysm. Dyskinesien	4	14	3	3	24
keine Dyskinesien	138	813	837	228	2016
	142	827	840	231	2040

Abb.: Altersverteilung der Patienten mit und ohne paroxysmale Dyskinesien sowie der errechnete χ^2 -Wert.

($\chi^2 = 10,0633$; df = 4; $P > 0,025$)

Paroxysmale Dyskinesien wurden hervorgerufen bei nicht kombinierter Therapie 1mal von milden (0,2 %), 7mal von mäßig starken (0,8 %) und 8mal von starken Neuroleptika (3,1 %). Es konnte statistisch gesichert werden, daß Medikamente mit starker neuroleptischer Potenz signifikant häufiger paroxysmale Dyskinesien verursachten.

L. UHRBRAND und A. FAURBYE beschrieben 15 Dyskinesien unter Perphenazin; 10 unter Chlorpromazin, 1 Patient nach Reserpinbehandlung und 3 Patienten nach Behandlung mit mehreren Psychopharmaka.

Eine Dosisabhängigkeit konnte in den drei neuroleptischen Medikamentengruppen unserer Untersuchung nicht gesichert werden.

8 kombiniert behandelte Patienten hatten folgende Medikamente erhalten:

- milde Neuroleptika mit starken (1) sowie mäßig starken (3);
- mäßig starke Neuroleptika mit starken Thymoleptika (1);
- milde und mäßig starke Neuroleptika mit starken Thymoleptika (1);
- starke Neuroleptika mit MAO-I (1);
- starke Thymoleptika mit MAO-I (1);

Klinischer Effekt: 15 Patienten konnten nach Teilremission mit geringen Restsymptomen und ein einziger völlig symptomfrei entlassen werden.

Bei 6 weiteren Kranken bestanden deutlich Restsymptome weiter, einer wurde ungebessert entlassen und ein letzter verließ vorzeitig die Klinik.

2. Das amyostatische Syndrom: (Parkinsonoid)

Von den insgesamt 2040 Kranken zeigten 161 (7,8 %) ein therapiebedingtes Parkinson-Syndrom, davon entfielen 117 Fälle (8,6 %) auf 1346 Frauen, 44 Fälle (6,6 % auf

694 Männer. Auch hier ist ein geschlechtsspezifischer Unterschied nicht zu konstatieren.

HÄFNER gibt eine Frequenz von 2,2 % bei 1590 Patienten an.

Bei den hier erfaßten 161 Parkinsonoiden handelte es sich um extrapyramidale Stammhirnsyndrome, welche die "Grobmotorik" (HAASE) in Mitleidenschaft zogen im Sinne einer allgemeinen Bradykinese, eines Rigors, eines mittel- bis grobschlägigen Tremors, eines kleinschrittigen Ganges und eines Salbengesichtes. Die Hälfte der Patienten (50 %), die einen Parkinsonismus aufwiesen, waren durch diesen so gestört, daß sie zur Verrichtung alltäglicher Handlungen wie Essen, An- und Auskleiden nicht mehr oder nur vermindert fähig waren.

Bei den 161 erfaßten Parkinsonoidfällen konnte der Zeitpunkt des Auftretens der Stammhirnsymptomatik genau bestimmt werden. Es zeigte sich dabei, daß in der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle (124 von 161) die parkinsonistischen Erscheinungen während der ersten vier Behandlungswochen erkennbar waren, wobei sich innerhalb dieses Zeitraumes das Maximum der Manifestationshäufigkeit in der dritten Behandlungswoche eruieren ließ.

HÄFNER gibt in seinen Untersuchungen eine besondere Häufigkeit in den ersten zwei Wochen an.

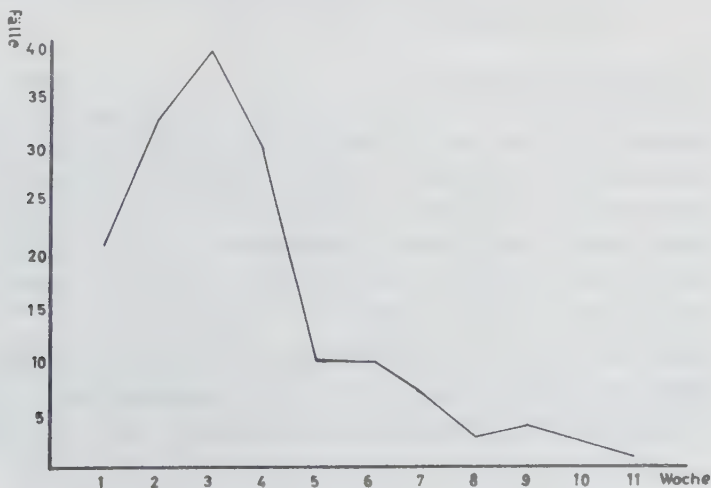


Abb.: Parkinsonoide in Abhängigkeit vom zeitlichen Auftreten

Die Analyse der Altersverteilung der Parkinsonoidfälle ergab keinen statistisch nachweisbaren Unterschied in den verschiedenen Altersgruppen. ($\chi^2 = 27,5928$; $df = 18$; $P > 5\%$)

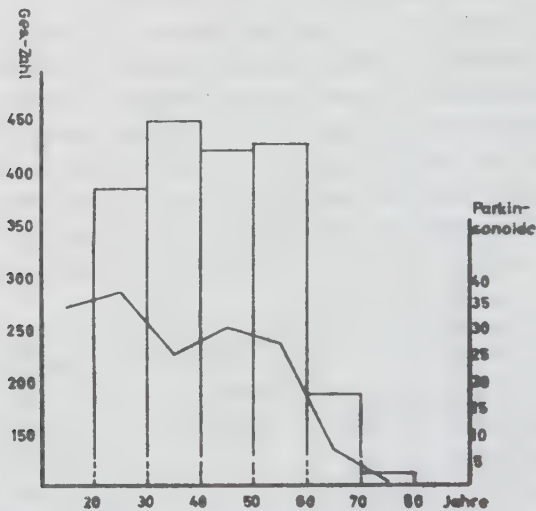


Abb.: Gegenüberstellung der Gesamtaltersverteilung (linke Ordinate Säulendiagramm) und der Zahl der Parkinsonoide in jeder Altersgruppe (rechte Ordinate Kurvendiagramm) in absoluten Zahlen.

Es ist zu bemerken, daß es sich bei den Fällen einer Universitätsnervenklinik nicht um Dauerbehandlungen handelt, sondern um relativ kurze Behandlungszeiten, die im allgemeinen über 6 - 8 Wochen nicht hinausgehen. Extrapyramidale Syndrome, wie sie von HADDENBROCK, DEGWITZ und LUXENBURGER beschrieben wurden, die bevorzugt bei alten Menschen nach monate- bzw. jahrelanger neuroleptischer Therapie auftraten, fanden sich in unseren Fällen nicht.

Bestehende organische Vorschäden des Gehirns, die das Auftreten eines Parkinsonoids hätten begünstigen können, fanden wir nur bei 2 Patienten in Form einer Cerebralsklerose,

bei zwei weiteren einen Tumor der Schädelbasis und eine Subarachnoidalblutung.

Es handelte sich demnach um eine zu geringe Anzahl von Fällen, als daß eine signifikante Aussage gemacht werden könnte.

Die von vornherein durchgeführte Verabreichung eines Antiparkinsonmittels garantiert nach unseren Erfahrungen nicht das Ausbleiben eines amyostatischen Syndroms unter neuroleptischer Behandlung. In 278 Fällen wurden vom ersten Tage der neuroleptischen Therapie an Antiparkinsonmittel (wie Aturbal, Akineton, Meclizin, Dibutil etc.) gegeben; trotzdem kam es in 31 Fällen (11,1 %) zu einem typischen Parkinsonoid. Unter den 31 Patienten lag keine Bevorzugung bestimmter Altersgruppen vor, außerdem auch kein Anhalt für eine bestehende cerebrale Vorschädigung.

139 Patienten bekamen sekundär Antiparkinsonmittel nach Auftreten eines Parkinsonoids.

Es gelang nicht in allen Fällen, die Stammhirnsymptome zum Verschwinden zu bringen. Sie bestanden, wenn auch in gemilderter Form, in 56 von 139 entsprechenden Fällen (42,8 %) fort.

Bei nur 119 der 161 Patienten, die ein Parkinsonoid aufwiesen, konnten wir anhand der Krankenblätter Veränderungen der psychotischen Symptomatik gleichzeitig mit der Manifestation der extrapyramidalen Phänomene feststellen.

	absolut	relativ
Abnahme der psychotischen Symptomatik bei Auftreten des Parkinsonoids	31	26 %
Gleichbleiben der psychotischen Symptomatik bei Auftreten des Parkinsonoids	84	70 %
Zunahme der psychotischen Symptomatik bei Auftreten des Parkinsonoids	4	4 %
Gesamtzahl der Patienten mit Parkinsonoid	119	100 %

Abb.: zeitliche Korrelationen zwischen neuroleptischer Wirkung und Manifestwerden parkinsonistischer Symptome im Bereich der Grobmotorik bei 119 Patienten.

Die Untersuchung der zeitlichen Korrelationen zwischen Veränderungen der psychotischen Symptomatik und Manifestation parkinsonistischer Phänomene deutet darauf hin, daß in 70 % der hier verwertbaren Fälle eine Änderung der psychotischen Symptome mit dem Manifestwerden des Parkinsonoids nicht eintrat. In 26 % der Fälle kam es gleichzeitig mit dem Auftreten des Parkinsonoids zu einer Abnahme der psychotischen Erscheinungen, bei dem Rest (4 %) fielen Auftreten des Parkinsonoids und Verschlechterung der psychotischen Symptomatik zeitlich zusammen.

Zu einer ähnlichen Aussage kam GREVE bei der Beobachtung seiner Parkinsonoide, bei denen die psychotische Symptomatik bei ausgeprägten Parkinsonoiden fast unbeeinflusst blieb oder sich vor allem bei hypochondrischen Patienten verstärkte.

Anstelle der grobmotorischen Ausfälle scheinen Anzeichen einer Beeinflussung der Feinmotorik, wie sie von HAASE (1954) in einer Veränderung des Schriftbildes verifiziert wurden, von besonderer Bedeutung zu sein und einen Indikator für die Wirkung des Psychopharmakons auf das extrapyramidale System darzustellen.

Zwei Faktoren könnten für das Auftreten eines Parkinsonoids bestimmend sein:

1. Das verabreichte Medikament bzw. seine Affinität zum extrapyramidalen System
2. die Dosishöhe.

Zur Frage, unter welchen Medikamenten es zu extrapyramidalen Störungen kam, stellten wir fest, daß neben Chlorpromazin vorwiegend die Präparate mit starker neuroleptischer Wirkung sowie auch in einigen Fällen trizyklische Thymoleptika in Kombination mit Neuroleptika ein Parkinsonsyndrom verursachten.

Wir untersuchten zunächst einmal alle die Patienten mit Parkinsonoid, die mit starken bzw. mäßig starken Neuroleptika behandelt worden waren und die Höhe der verabreichten Dosis.

Häufigkeit von Parkinsonoiden bei nicht kombinierter Medikation:

	Chlorperphenazin	Fluphenazin	Butyrylperazin	Chlorpromazin	Σ
Parkinsonoid	16 (9,7 %)	6 (18,8 %)	2 (5,3 %)	73 (8,5 %)	97
keine parkin. Phänomene	149 (90,3 %)	26 (81,2 %)	36 (94,7 %)	782 (91,5 %)	993
insgesamt	165 (100 %)	32 (100 %)	38 (100 %)	855 (100 %)	1090

$$\chi^2 = 4,71; \quad df = 3; \quad P > 5 \%;$$

Aus der Tabelle geht hervor, daß über die Hälfte aller Parkinsonoide von Medikamenten mit starker Affinität zum extrapyramidalen System hervorgerufen wurden. Der von uns durchgeführte χ^2 -Test ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede in bezug auf das Auftreten von Parkinsonoiden unter den vier verschiedenen Medikamenten.

Die Prüfung der Dosishöhe der oben angeführten Medikamente ergab folgendes Ergebnis:

Chlorperphenazin:

	Parkinsonoid	kein Parkinsonoid	Σ
I	12	47	59
II	4	102	106
	16	149	165

$$\chi^2 = 11,877; \quad df = 1; \quad P < 1 \%;$$

Fluphenazin:

	Parkinsonoid	kein Parkinsonoid	Σ
I	4	24	28
II	2	2	4
	6	26	32

$$\chi^2 = 2,9304; \quad df = 1; \quad P > 5 \%;$$

Butyrylperazin:

	Parkinsonoid	kein Parkinsonoid	Σ
I	2	28	30
II	-	8	8
	2	36	38

$$\chi^2 = 0,562; \quad df = 1; \quad P > 5 \%;$$

Chlorpromazin:

	Parkinsonoid	kein Parkinsonoid	Σ
I	65	629	694
II	6	155	161
	71	784	855

$$\chi^2 = 5,4578; \quad df = 1; \quad 5 \% > P > 1 \%;$$

Aus den oben dargestellten vier χ^2 -Testen erhielten wir die Aussage, daß die Dosishöhe für die Ausbildung eines amyostatischen Syndroms bei Anwendung dieser Präparate nicht ausschlaggebend ist.

Dann untersuchten wir, ob die alleinige Applikation starker bzw. mäßig starker Neuroleptika häufiger oder weniger oft als Kombinationen dieser Pharmaka zur Manifestation eines amyostatischen Syndroms führte.

Der von uns berechnete χ^2 -Wert ergab, daß bei kombinierter Medikation von Neuroleptika, sofern zumindest ein starkes oder mäßig starkes Medikament verwendet wurde, die Tendenz zum häufigeren Auftreten von Parkinsonoiden bestand, die sich statistisch aber nicht sichern ließ.

3. Epileptiforme Anfälle

Wir sahen nur in einem Fall, bei einer 30jährigen Frau, über die KRANZ 1964 berichtete, unter neuroleptischer Therapie die erste Manifestation eines epileptischen Anfalles. Dagegen referierte HÄFNER über zwei Fälle (0,12 %) unter 75 mg Promazin und 75 mg Promethazin bzw. Imipramin (300 mg). BAUER beschrieb vier Fälle, bei denen große epileptische Anfälle auftraten.

4. Akathisie, Tasikinese

52 Patienten (2,5 %) litten unter dranghafter Bewegungs-
unruhe besonders der Beine bis zu einer zwingenden Um-
triebigkeit. Es ergab sich, daß 20 Männer (2,8 %) und
32 Frauen (1,5 %) davon betroffen waren. Die Bevorzugung
eines Geschlechts ließ sich statistisch nicht sichern.

Zu einer Tasikinese kam es in 11 Fällen (0,5 %) von 2040
Patienten. AYD fand unter verschiedenen starken Neurolep-
tika eine Häufigkeit von 21,2 %.

Eine spezifische Altersabhängigkeit ließ sich aus den vor-
liegenden Angaben nicht sichern.

Hervorgerufen wurden Akathisie und Tasikinese bei Prüfung
der nicht kombinierten Therapie von allen Präparategrup-
pen in ähnlicher Verteilung:

	absolute NW	relative NW	Ges.behandelte
milde Neuroleptika	2	1 %	187
mäßig starke Neurolept.	32	3 %	935
starke Neuroleptika	5	2 %	264
milde Thymoleptika	2	5 %	39
starke Thymoleptika	2	4 %	56
MAO-I	2	4 %	47
	45		1530

Eine Dosisabhängigkeit war in keiner Gruppe statistisch
zu sichern.

18 Patienten entwickelten unter kombinierter Therapie eine
Akathisie und Tasikinese.

6 Patienten hatten mäßig starke mit starken Neuro-
leptika erhalten:

4 Patienten milde mit starken Neuroleptika,

3 Patienten milde und starke Neuroleptika mit einem
starken Thymoleptikum,

3 Patienten mäßig starke Neuroleptika in Verbindung
mit MAO-I,

1 Patient ein mildes Neuroleptikum mit einem mäßig
starken,

1 Patient ein mildes und mäßig starkes Neuroleptikum mit einem milden und starken Thymoleptikum.

5. Hauterscheinungen

Befunde, nach denen besonders Neuroleptika als Antigene Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut mit und ohne Photosensibilität auszulösen imstande sind, werden gestützt durch unsere Untersuchungen, die wir nur an Patienten, nicht aber am Pflegepersonal vornahmen.

In 128 von 2040 Fällen (6 %) traten Hautaffektionen unter der psychiatrischen Pharmakotherapie auf.

COHEN sah Hautreaktionen in 8 % seiner untersuchten Fälle. HIOB und HIPPIUS kamen auf eine Häufigkeit von 10 %.

Mit 7 % (98 von 1346) waren die Frauen deutlich mehr betroffen als die Männer mit 4 % (30 von 694).

	♂	♀	Σ
Hauterscheinungen	30	98	128
keine Hauterscheinungen	664	1248	1912
insgesamt	694	1346	2040

$$\chi^2 = 6,8132; \text{ df} = 1; P < 0,01;$$

Abb.: Geschlechtsverteilung der 128 Patienten mit Hauterscheinungen

Eine ähnliche Bevorzugung der Frauen gaben HÄFNER und KUTSCHER mit 4 % gegenüber 3 % Männern an.

Ebenso nannte WEINGÄRTNER Frauen häufiger als Männer.

Die allergischen Reaktionen sind eindeutig Phänomene, die in den ersten drei Behandlungswochen gehäuft auftreten. 2/3 der entsprechenden Erscheinungen wurden in dieser Zeit manifest. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen HÄFNER und BREHM bei ihren Untersuchungen.

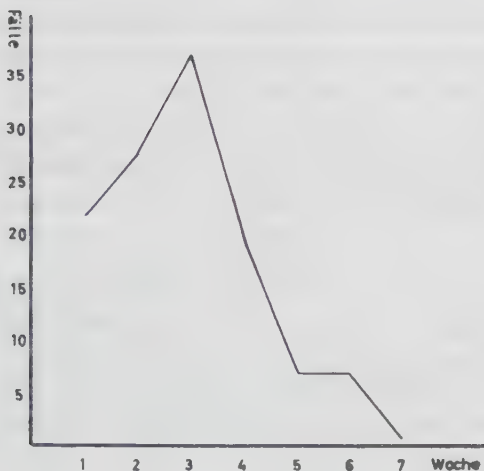


Abb.: Zeitliches Auftreten der Hauterscheinungen bei 128 Patienten

Die Symptomatik war vielgestaltig.

Urticarielle Exantheme waren am häufigsten, es folgten Pruritus, Quincke-Ödeme und in weitem Abstand Erytheme und Folgen einer Photosensibilisierung.

DEGKWITZ berichtete über Untersuchungen photosensibilisierender Effekte bei 10 Patienten, die unter Berücksichtigung individueller Überempfindlichkeiten unter Chlorpromazin, Perazin, Chlorprothixen und Thiordidazin eine Senkung der Erythemschwelle bis zu 46 % aufwiesen.

Lokalisatorisch waren bei unseren Fällen vor allem Arme und Gesicht betroffen. In der Reihenfolge der Häufigkeit folgen dann Rumpf, Brust, Rücken und Beine.

Zur Altersverteilung ist festzustellen, daß eine Bevorzugung bestimmter Altersgruppen nicht ersichtlich war.

In keinem dieser Fälle handelte es sich um eine ernsthafte Komplikation.

Bei einigen Patienten kam es zu wiederholtem Aufflammen

allergischer Affektionen. Hier handelte es sich allerdings um Kranke mit bekannter Neigung zu Überempfindlichkeitsreaktionen.

Die Häufigkeit, mit der diese Begleitwirkung auftrat, steht in keiner Beziehung zur neuroleptischen Potenz des Mittels. Ähnlich wie HÄFNER und KUTSCHER, DENBER und KURLAND müssen auch wir registrieren, daß Chlorpromazin offenbar unter den allergische Reaktionen am Hautorgan hervorrufenden Psycholeptika die Hauptrolle spielt.

	Hauterscheinungen		Ges. behandelte
	absolut	relativ	
milde Neuroleptika	6	3 %	189 (100 %)
mäßig starke Neurolept.	91	10 %	935 (100 %)
starke Neuroleptika	7	3 %	264 (100 %)

$$\chi^2 = 9,44; \text{ df} = 2; P < 1 \%;$$

Abb.: Häufigkeit von Hauterscheinungen bei nicht kombinierter Therapie in den verschiedenen Medikamentengruppen

Im χ^2 -Test ließ sich sichern, daß die mäßig starken Neuroleptika in jedem Fall häufiger zur Ausbildung von Hauteffloreszenzen neigten als die übrigen Gruppen.

Der Einfluß einer bestimmten Dosishöhe auf das Zustandekommen von Hauterscheinungen konnte nicht gesichert werden.

24 Patienten waren kombiniert behandelt worden. 13 von ihnen erhielten zwei Medikamente gleichzeitig und zwar vorwiegend milde Neuroleptika mit mäßig starken (8). Es waren aber auch milde Neuroleptika verbunden mit milden (2) bzw. starken Thymoleptika (2) gegeben worden, sowie in einem anderen Fall ein mäßig starkes Neuroleptikum mit einem starken Thymoleptikum.

Die restlichen 11 Kranken boten Hauterscheinungen unter der kombinierten Therapie von drei und mehr Medikamenten aller Gruppen.

Die Applikationsart war aufgrund unserer Untersuchungen nicht ausschlaggebend für das Auftreten von Hauteffloreszenzen. Bis auf 20 Patienten, die i.m. therapiert worden waren, hatten alle anderen ihre Medikamente per os erhalten.

Der klinische Effekt war trotz auftretender Hauterscheinungen bei 94 Patienten zufriedenstellend; 9 Kranke hatten bei der Entlassung noch deutliche psychotische Restsymptome; 2 verließen unge bessert die Klinik.

6. Blutbildveränderungen

Die unter pharmako-psychiatrischer Behandlung auftretenden seltenen Agranulocytosen im engeren Sinne konnten wir unter unseren 2040 Fällen nicht beobachten.

HIPPIUS berichtet über 0,1 % Agranulocytosen, wobei Frauen jenseits des 35. Lebensjahres betroffen waren.

Dagegen traten in unseren Fällen andere Blutbildveränderungen auf, bei deren Entstehung allergische Mechanismen angenommen werden (BRUNOLD, DARLING).

- a. So fanden wir in 327 von 2040 Fällen (16 %) eine relative Lymphocytose mit Werten von 30 % bis 57 %, die besonders bei länger behandelten Patienten deutlich wurde. Die Fälle verteilten sich auf die Frauen mit 15 % und die Männer mit 18 %. Der Mehranteil der Männer ließ sich statistisch nicht sichern. ($\chi^2 = 1,2438$; $df = 1$; $P > 5\%$)

Die Lymphocytosen traten unter allen Medikamentengruppen gleichermaßen häufig auf. Die Bevorzugung irgendeiner Gruppe ließ sich jedenfalls in unserem Material nicht sichern.

	Lymphocytosen		Ges. behandelte
	absolut	relativ	
milde Neuroleptika	24	14 %	189 (100 %)
mäßig starke Neurolept.	158	20 %	935 (100 %)
starke Neuroleptika	42	19 %	264 (100 %)
milde Thymoleptika	10	26 %	39 (100 %)
starke Thymoleptika	4	8 %	56 (100 %)
MAO-I	8	17 %	47 (100 %)

$$\chi^2 = 8,0594; \text{ df} = 5; P > 5 \%$$

Abb.: Häufigkeit der Lymphocytosen unter nicht kombinierter Therapie bei den verschiedenen Medikamentengruppen sowie der zugehörige χ^2 -Wert

79 Patienten wurden kombiniert behandelt mit zwei und mehr Psychopharmaka.

Eine Abhängigkeit von der Dosishöhe konnten wir nicht beweisen.

- b. Eine passagere Eosinophilie trat bei 106 von 2040 Patienten (5 %) in Erscheinung, 55 Frauen (4 %) und 51 Männer (8 %). Die Werte lagen zwischen 6 % und 35 %.

Der χ^2 -Wert zur Prüfung einer Geschlechtsspezifität ergab, daß Männer signifikant häufiger eine Eosinophilie zeigten als Frauen.

	♂	♀	Σ
Eosinophilie	51	55	106
keine Eosinophilie	643	1291	1934
insgesamt	694	1346	2040

$$\chi^2 = 9,8941; \text{ df} = 1; P < 0,01;$$

Abb.: Geschlechtsverteilung der 106 Patienten mit und ohne Eosinophilie sowie der errechnete χ^2 -Wert

Eosinophilien traten statistisch signifikant unterschiedlich häufig in den verschiedenen Gruppen der nicht kombinierten Behandlung auf.

	Eosinophilien		Ges. behandelte
	absolut	relativ	
milde Neuroleptika	16	9 %	189 (100 %)
mäßig starke Neurolept.	61	7 %	935 (100 %)
starke Neuroleptika	5	2 %	264 (100 %)
milde Thymoleptika	2	5 %	39 (100 %)
starke Thymoleptika	3	5 %	56 (100 %)
MAO-I	2	4 %	47 (100 %)

Abb.: Häufigkeit der Eosinophilien unter nicht kombinierter Therapie bei den verschiedenen Medikamentengruppen.

Die weitere Untersuchung ergab, daß milde Neuroleptika ($\chi^2 = 10,6$; $df = 1$; $P < 1\%$) vor mäßig starken ($\chi^2 = 8,5$; $df = 1$; $P < 1\%$) signifikant häufiger Eosinophilien hervorriefen.

Zwischen milden und starken Thymoleptika wie auch zwischen Neuroleptika und Thymoleptika gab es keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Eosinophilien. Wir konnten jedoch nachweisen, daß bei Applikation mäßig starker Neuroleptika im Dosisbereich II signifikant häufiger Eosinophilien auftraten als im Bereich I.

17 Kranke waren kombiniert behandelt worden. Davon hatten 14 Patienten zwei Medikamente, vor allem milde und mäßig starke Neuroleptika, erhalten. Die restlichen drei Fälle hatten drei verschiedene Medikamente erhalten.

Als ernsthafte Komplikation konnte keine der oben genannten Blutbildveränderungen gelten.

c. Dagegen müssen die 34 (1,6 %) Fälle von Leukopenien mit Werten bis unter 2000 Leukocyten ernster beurteilt werden.

Die Geschlechtsverteilung ergab bei einer Zahl von 28 Frauen (2 %) und 6 Männern (1 %) zwar eine Tendenz zum weiblichen Geschlecht, die sich jedoch statistisch nicht sichern ließ ($\chi^2 = 4,129$; df = 1; $P < 0,05$).

In keinem dieser Fälle wurde die Kur unterbrochen, da eine Rückbildung der Normalwerte nach einiger Zeit spontan eintrat.

Keine Leukopenie entwickelte sich zu einer Agranulocytose.

Die Altersverteilung in den drei genannten Gruppen (Lymphocytose, Eosinophilie und Leukopenien) gab uns keinerlei Bestätigung einer eventuell bestehenden Altersdisposition.

Leukopenien traten 26 mal unter nicht kombinierter und 8 mal unter kombinierter Behandlung auf.

	Leukopenien		Ges.behandelte
	absolut	relativ	
milde Neuroleptika	7	4 %	189 (100 %)
mäßig starke Neurolept.	8	1 %	935 (100 %)
starke Neuroleptika	4	2 %	264 (100 %)
milde Thymoleptika	3	8 %	39 (100 %)
starke Thymoleptika	3	5 %	56 (100 %)
MAO-I	1	2 %	47 (100 %)

Abb.: Häufigkeit von Leukopenien unter nicht kombinierter Therapie in den verschiedenen Medikamentengruppen

Ein Vergleich zwischen den Gruppen der Neuroleptika und Thymoleptika zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit.

Klinischer Effekt der Patienten mit interkurrenter Leukopenie:

Fälle	klinischer Effekt
4	+
23	++
2	+++
2	Ø
3	//

d. Blutungen

Bei 6 von 2040 Patienten (0,3 %) kam es zu Schleimhautblutungen. HÄFNER und BREHM berichteten von 10 Fällen ihrer 1950 untersuchten Patienten (0,6 %).

Die Kranken klagten vorwiegend über plötzliches Nasenbluten. Vier der 6 Patienten waren mit Chlorpromazin bei Tagesdosen von 300 - 650 mg therapiert worden, ein 5. mit 200 mg Amitriptylin und ein letzter mit 200 mg Amitriptylin, 300 mg Trimeprazin und 100 mg Imipramin.

7. Endokrine Störungen

- a. Es wurde bereits deutlich, daß das weibliche Geschlecht von manchen Begleitwirkungen wesentlich häufiger betroffen worden war als das männliche. So finden wir gerade beim weiblichen Geschlecht endokrine Begleitwirkungen, die auf eine Beeinflussung des Hormonhaushaltes durch die Neuroleptika (bzw. Thymoleptika und MAO-I) schließen lassen.

10 Patientinnen (0,5 %), bei denen meist eine Langzeittherapie durchgeführt worden war, klagten über eine Amenorrhoe. Dabei handelte es sich um Frauen vorwiegend mittleren Alters, die in jedem Fall erst nach Beginn der Pharmakotherapie eine Amenorrhoe angaben.

Eine eindeutige Relation zu bestimmten Medikamentengruppen lag nicht vor. Wir sahen diese Fälle 4 mal unter 350 mg/d Chlorpromazin allein und in Verbindung mit 10 mg/d Reserpin und 250 mg/d Imipramin, einen Fall unter 32 mg/d Chlorperphenazin allein und in Verbindung mit 480 mg/d Prothipendyl, Thioridazin 400 mg/d und 250 mg/d Imipramin.

Zwei weitere Patienten waren mit Chlorpromazin in Verbindung mit Opipramol und MAO-I behandelt worden.

Die Amenorrhoeen dauerten unterschiedlich lange.

- b. Als weitere endokrine Begleitwirkung trat bei 12 Frauen (0,6 %) eine kurzdauernde Galaktorrhoe auf, die nur bei

einer 26jährigen Patientin unter 350 mg/d Chlorpromazin 3 Tage überdauerte. Eine 34jährige Frau gab bei 200 mg/d Chlorpromazin Mammaschmerzen an, deren Ursache nicht zu klären war.

Das Auftreten der Laktation scheint nicht auf einen bestimmten Behandlungsabschnitt beschränkt zu sein. Eine Dosisabhängigkeit ließ sich aufgrund der geringen Fallzahl nicht statistisch sichern.

8. Gewichtszunahme

Auf die Mitwirkung neuroleptischer bzw. thymoleptischer Pharmaka führten wir die bis zu 6 kg gehenden Gewichtszunahmen bei über 1/3 unserer Patienten zurück (788 von 2040 = 39 %; 467 Frauen = 35 % und 321 Männer = 46 %). Man darf annehmen, daß die Gewichtszunahme partiell auch indirekt über eine Besserung der Psychose und die damit verbundene regelmäßigere Nahrungszufuhr erzielt wird.

Außerdem spielt als zweite Möglichkeit eine pharmakogene vermehrte Wassereinlagerung ins Bindegewebe eine Rolle. Von den Psychopharmaka, die zur Gewichtszunahme führten, waren vor allem milde und mäßig starke Neuroleptika, aber auch Medikamente der anderen genannten Gruppen beteiligt.

Eine Altersabhängigkeit war nicht zu konstatieren. Der klinische Effekt wurde in keiner Weise vom Auftreten dieser Begleitwirkung beeinträchtigt.

Gewichtsabnahme:

Eine Verminderung des Körpergewichts um 2 - 6 kg zeigten, oft schon nach den ersten Wochen, 30 Patienten (1 %), 11 Männer (2 %) und 19 Frauen (1 %).

9. Paraesthesien

Als lästige Begleitwirkung fanden wir bei 4 Patienten (0,2 %) Paraesthesien der Hände und Füße. Es handelte

sich um zwei schizophrene und zwei depressive Patienten. Die Kranken waren äußerst ungehalten über das unerträgliche Kribbeln, das vorwiegend in den Extremitäten auftrat. Sensibilitätsausfälle waren nicht objektivierbar.

Milde, mäßig starke und starke Neuroleptika im Dosisbereich I waren in diesen 4 Fällen gegeben worden.

Das Kribbeln verschwand bei allen Patienten nach Reduzierung der Dosis innerhalb von zwei Tagen. Ein Medikamentenwechsel wurde in keinem Fall vorgenommen.

10. Paresen

Als ernstere Begleitphänomene stellten sich bei 3 Patienten (0,2 %) Paresen ein. Zweimal handelte es sich um zentrale Facialis paresen rechts, die in den beiden ersten Wochen der Behandlung auftraten. Außerdem hatte sich zusammen mit einer Facialisparese eine schlaffe Hemiparese rechts entwickelt.

a) zentrale:

Im ersten Fall handelte es sich um eine 22jährige schizophrene Frau, die bei ihrer Aufnahme keinerlei neurologischen Befund bot. Am 7. Tag trat unter 400 mg/d Chlorpromazin, das sie vom 1. Tag an erhalten hatte, ein ange-deutetes Salbengesicht auf. Zwei Tage darauf stellte sich eine rechtsseitige Facialisparese ein. Die Patientin war psychisch unverändert etwas gespannt. Die Chlorpromazindosis wurde auf 300 mg/d verringert. Nach weiteren zwei Tagen bildete sich die Parese völlig zurück. Die Patientin wurde später gebessert entlassen.

Bei dem zweiten Fall handelte es sich um eine 55jährige Frau mit schizophrenem Defektzustand, die somnolent in die Klinik eingeliefert wurde. Sie erhielt 100 mg/d Chlorpromazin. 4 Tage nach ihrer Einlieferung - die Dosis betrug jetzt 300 mg/d Chlorpromazin - fiel den Schwestern auf, daß die Patientin beim Gehen das rechte Bein nachschleifte und den rechten Arm hängen ließ.

Die genaue neurologische Untersuchung ergab eine zentrale Facialisparesie rechts und eine schlaffe Hemiparesie rechts. 4 Tage nach dem Auftreten der nervösen Ausfälle konnte die Patientin Arme und Beine wieder ohne Schwierigkeiten bewegen.

b) periphere:

Im dritten Falle handelte es sich um eine 42jährige Frau mit einer endogenen Depression.

Nach 3 1/2monatigem Klinikaufenthalt, in dem die Patientin 7 elektrische Heilkrämpfe erhalten hatte, wurde eine Megaphenkur mit 400 mg/d durchgeführt. Die Kranke klagte dabei über starkes Durstgefühl und hatte eine trockene Zunge. Plötzlich trat in der 9. Woche eine inkomplette Ulnarisparesie rechts auf. Die Patientin erhielt 100 mg Betavin und jeden 2. Tag 1 Ampulle Dodecatol. Drei Wochen später wurde die Patientin auf Wunsch des Ehemannes gebessert entlassen. Die Ulnarisparesie war völlig abgeklungen. Die Pathogenese konnte nicht geklärt werden.

Ob das initiale Auftreten der beiden Facialisparesen dosisabhängig war, ließ sich allein durch diese Fälle nicht sichern. Jedoch ist hervorzuheben, daß alle drei Patientinnen Chlorpromazin erhielten.

11. Thrombosen, Thrombophlebitiden und Embolien

Die hier zu subsumierenden Begleitwirkungen der neuroleptischen bzw. thymoleptischen Therapie müssen als Komplikationen bezeichnet werden. Sie traten in 24 Fällen (1,2 %) auf.

Vergleichende Zahlen von GRAHMANN und SUCHENWIRTH sowie HÄFNER und BREHM lauten 3 % bzw. 3,1 %.

Frauen waren offenbar mehr betroffen (1,5 %) als Männer (0,4 %); jedoch ließ sich eine signifikante Geschlechtsspezifität nicht sichern.

Bei den 24 Patienten, die während der Therapie Thrombosen und Thrombophlebitiden bekamen, waren in 5 Fällen Vorerkrankungen zu ermitteln, die als dispositionelle Faktoren in Frage kommen könnten.

Arteriosklerotische Veränderungen (3 Fälle) lagen an der Spitze. Eine weitere Patientin hatte eine thrombotische Komplikation bei einer Psychose im Wochenbett. Ein Patient erkrankte an einer Thrombose bei einem arterio-mesenterialen Duodenalverschluß.

In der Hälfte der Fälle litten die betroffenen Patienten an depressiven Phasen. Wenn auch bei den sonstigen Begleitwirkungen keine direkte Korrelation zwischen den behandelten psychopathologischen Syndromen und den Komplikationen zu verzeichnen ist, so wird man doch in diesen Fällen in der psychomotorischen Hemmung der Depressiven einen zur Ausbildung von thrombophlebitischen bzw. thrombotischen Erkrankungen disponierenden Faktor sehen dürfen. Die durch Neuroleptika bedingte zusätzliche psychomotorische Sedierung - in unseren Fällen handelte es sich vor allen Dingen um Chlorpromazin - trägt ein Übriges zur Ermöglichung thrombotischer Syndrome bei. Offenbar läßt sich die thrombotische bzw. thrombophlebitische Komplikation am besten vermeiden, wenn als Therapieziel auch bei erregten Kranken nicht die totale psychomotorische Sedierung angestrebt wird, sondern die pharmakogene Beseitigung der Inhalte und der emotionalen Exzitation im Sinne der Angst und Aggressivität. Auch die Therapie mit stark sedierenden Neuroleptika wie Laevomepromazin, Thiaxanthen und Haloperidol sollte nicht zur Immobilisierung des Kranken führen, sondern die Kausalkette von psychotischem Erleben und psychomotorischer Exzitation unterbrechen. Ein gewisses Maß an Restmobilität muß dem Kranken verbleiben, damit venöse Störungen der beschriebenen Art vermieden werden.

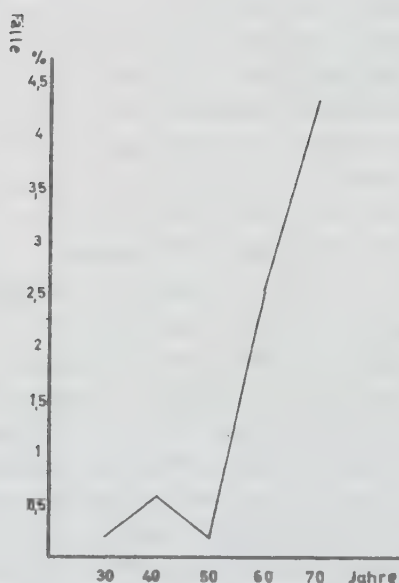


Abb.: Altersverteilung bei Thrombosen, Thrombophlebitiden und Embolien in % zur Gesamtaltersverteilung.

In unseren Fällen zeigte sich eine Bevorzugung der Altersgruppen zwischen 41 und 70 Jahren, jüngere Patienten von 20 - 40 Jahren waren kaum betroffen. Dazu muß einschränkend bemerkt werden, daß an sich schon im höheren Alter gehäuft Thrombosen auftreten.

Wir konnten dieses Ergebnis durch einen χ^2 -Test sichern.

	- 20	21-40	41-60	über 60	Σ
Trombot. Erkrank.	-	4	12	8	24
keine Thrombose	141	832	822	821	2016
	141	836	834	229	2040

$$\chi^2 = 16,2496; \quad df = 3; \quad p < 0,01;$$

Abb.: Altersverteilung der Patienten mit und ohne thrombotischer Erkrankung sowie der dazu gehörige χ^2 -Wert.

Das Durchschnittsalter unserer Patienten lag bei 50 Jahren, SUCHENWIRTH gab bei seinen Untersuchungen ein Durchschnittsalter von 58,7 Jahren an.

Die Mortalität an unserer Klinik kam der aus den Berichten von HÄFNER und BREHM sowie GRAHMANN und SUCHENWIRTH nahe (0,6 % bzw. 0,5 %).

Wir hatten unter 2040 Kranken 3 Todesfälle (1,4 %), die auf eine pathologisch-anatomisch gesicherte Lungenembolie zurückgeführt werden konnten; jedoch war es nicht klar, ob eine Relation zur Psychopharmakotherapie bestanden hatte (s. Todesfälle).

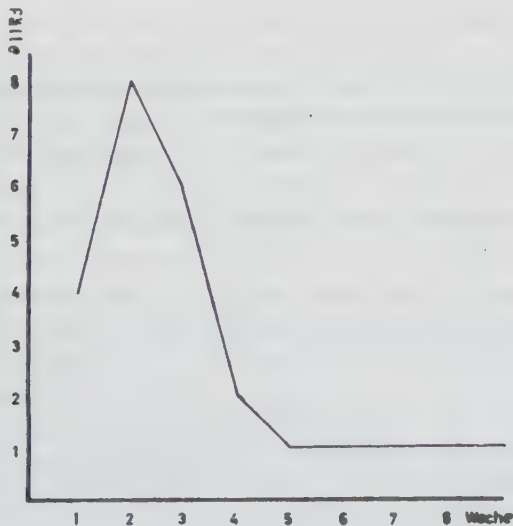


Abb.: Manifestationszeit thrombotischer, thrombophlebitischer und embolischer Komplikationen

Thrombotische bzw. thrombophlebitische Komplikationen traten bevorzugt in den ersten drei Behandlungswochen auf, in 3/4 der Fälle wurden die entsprechenden Veränderungen in dieser Zeit festgestellt bei einem Gipfel in der 2. Woche. HÄFNER und BREHM sahen einen Gipfel in der 4. Behandlungswoche.

15 der 24 Patienten mit thrombotischer Komplikation waren nicht kombiniert behandelt worden. Der χ^2 -Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Medikamentengruppen.

	thromb. Nw		
	absolut	relativ	Ges.behandelte
milde Neuroleptika	3	2 %	189 (100 %)
mäßig starke Neurol.	8	1 %	935 (100 %)
starke Neuroleptika	2	1 %	264 (100 %)
MAO-I	2	4 %	47 (100 %)

$$\chi^2 = 7,1352; \quad df = 3; \quad P > 5 \%,$$

Abb.: Häufigkeit von thrombotischen Komplikationen in den verschiedenen Medikamentengruppen bei nicht kombinierter Therapie sowie der dazugehörige χ^2 -Wert;

Eine Dosisabhängigkeit konnte statistisch nicht gesichert werden.

Die 9 unter kombinierter Behandlung aufgetretenen thrombotischen Komplikationen wurden beobachtet nach folgender Medikation:

- milde mit mäßig starken Neuroleptika (2)
- milde mit starken Neuroleptika (2)
- mäßig starke mit starken Neuroleptika (1)
- mäßig starke Neuroleptika mit starken Thymoleptika (1)
- starke Neuroleptika mit MAO-I (1)
- milde Neuroleptika mit starken Thymoleptika (1)
- milde Neuroleptika mit starken Neuroleptika und starken Thymoleptika (1)

Bei 21 Patienten war der klinische Therapieerfolg gut bis mäßig gut. Nur teilweise konnte die psychotische Symptomatik bei den restlichen drei Kranken beseitigt werden.

Ebenso wie bei dem Auftreten allergischer Phänomene war auch hier eine engere Beziehung zur Applikationsart auszuschließen.

12. Vegetative Begleitwirkungen

Die vegetativen Begleitwirkungen gehören zu den häufigsten Phänomenen unter neuroleptischer und thymoleptischer Therapie.

Wichtig für die Ausprägung und die Art der vegetativen Begleitwirkungen ist die individuelle Ausgangslage der einzelnen Kranken (SELBACH).

Vegetativ stigmatisierte Patienten neigen besonders zu diesen Nebenwirkungen.

a) Hypotonie:

Therapeutisch unerwünschte Störungen der Kreislaufregulation spielen bei den in unserer Klinik kurzzeitig und mit relativ hoher Dosis behandelten Patienten eine große Rolle.

Von 2040 Fällen ließen 383 (19 %) eine Hypotonie mit Blutdruckwerten um und unter 100/70 mm Hg erkennen. Entscheidend für die Verifizierung einer Hypotonie unter pharmakopsychiatrischer Therapie waren die Blutdruckwerte vor Beginn der Behandlung.

Bei 78 Patienten wurden Blutdruckwerte von 90/60 bis 80/45 mm Hg gemessen, ohne daß es dabei zu Kollapsercheinungen gekommen wäre. Subjektiv klagten die Patienten über Schwindelgefühl, Kopfschmerzen und Müdigkeit. In 13 Fällen bestanden außer der objektivierbaren Hypotonie noch eine Tachycardie über 100/min mit starkem Herzklopfen. Es handelt sich hierbei wohl um einen kompensatorischen Regulationsmechanismus (HIPPIUS).

Eine Geschlechtsspezifität war aus unseren Befunden nicht zu ersehen.

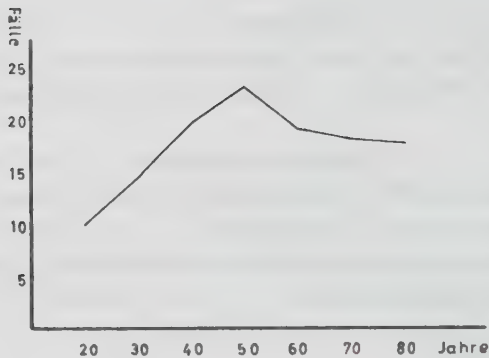


Abb.: Altersverteilung der Patienten mit Hypotonie in %
der Gesamtaltersverteilung

Die Tabelle der Altersabhängigkeit zeigt keine Bevorzugung einer bestimmten Altersgruppe im Vergleich zur Gesamtaltersverteilung.

Zum Abfall des Blutdrucks kam es häufig schon kurz nach der Applikation besonders der mittelstarken und schwachen Neuroleptika sowie der tricyclischen Thymoleptika und MAO-I.

Hypotonien traten 289mal auf unter nicht kombinierter Medikation.

	Hypotonie		Ges.behandelte
	absolut	relativ	
milde Neuroleptika	40	21 %	189 (100 %)
mäßig starke Neurolept.	185	20 %	935 (100 %)
starke Neuroleptika	41	16 %	264 (100 %)
milde Thymoleptika	6	15 %	39 (100 %)
starke Thymoleptika	8	14 %	56 (100 %)
MAO-I	9	19 %	47 (100 %)

$$\chi^2 = 4,1626; \quad df = 5; \quad P > 5 \%;$$

Abb.: Häufigkeit von Hypotonie bei nicht kombinierter Therapie in den verschiedenen Medikamentengruppen sowie der dazugehörige χ^2 -Wert.

Es ergab sich somit kein statistisch signifikanter Unterschied in den verschiedenen Medikamentengruppen.

Die Prüfung der Dosisabhängigkeit zeigte, daß bei Anwendung von mäßig starken Neuroleptika signifikant häufiger Hypotonien auftreten können, wenn die Dosis im Dosisbereich II liegt ($\chi^2 = 9,1119$; $df = 1$; $P < 1 \%$).

Zur gleichen Aussage führt die Prüfung der Dosishöhe bei Verwendung von milden Thymoleptika ($\chi^2 = 7,5898$; $df = 1$; $P < 1 \%$).

b) Tachycardie

Bei 355 Patienten (17,1 %) war eine Tachycardie (Pulsfrequenz über 100/min) nachzuweisen.

Bei der Untersuchung der Medikamente, die eine Tachycardie verursachten, konnten wir ermitteln, daß mäßig starke Neuroleptika signifikant häufiger diese Begleitwirkung hervorrufen.

	Tachycardie		Ges. behandelte
	absolut	relativ	
milde Neuroleptika	9	5 %	189 (100 %)
mäßig starke Neurolept.	246	26 %	935 (100 %)
starke Neuroleptika	27	10 %	264 (100 %)
milde Thymoleptika	5	13 %	39 (100 %)
starke Thymoleptika	6	11 %	56 (100 %)

$$\chi^2 = 71,327; df = 4; P < 1 \%$$

Abb.: Häufigkeit von Tachycardie bei nicht kombinierter Therapie in den verschiedenen Medikamentengruppen und der zugehörige χ^2 -Wert

Vergleich milder mit mäßig starken Neuroleptika

	Tachyc.	keine Tachyc.	Σ
milde Neuroleptika	9	180	189
mäßig starke Neurolept.	246	689	935
	255	869	1124

$$\chi^2 = 39,9; df = 1; P < 1 \%$$

Ähnlich signifikant war der χ^2 -Test beim Vergleich mäßig starker mit starken Neuroleptika: $\chi^2 = 30,1$; df = 1; $P < 1 \%$

Die Untersuchung einer eventuell bestehenden Abhängigkeit von der Höhe der jeweiligen Dosierung ergab bei den milden Neuroleptika eine Tendenz zum häufigeren Auftreten von Tachycardie im Dosisbereich II; diese Tendenz ließ sich statistisch nicht sichern.

Bedeutsam war jedoch der χ^2 -Wert bei der Prüfung mäßig starker Neuroleptika, der besagte, daß die Dosishöhe nicht ausschlaggebend für das häufigere Auftreten von Tachycardien gewesen ist ($\chi^2 = 17,2381$; df = 1; $P < 1 \%$).

c) Orthostatische Dysregulationen

Orthostatische Dysregulationen im Sinne von Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel bei raschem Lagewechsel wiesen 31 Patienten auf (2 %).

15 der 31 Patienten waren nicht kombiniert behandelt worden. Es zeigte sich, daß diese Begleitwirkung bei den verschiedenen Medikamentengruppen unterschiedlich häufig vorkamen.

	Dysregulationen		Ges.behandelte
	absolut	relativ	
milde Neuroleptika	3	2 %	189 (100 %)
mäßig starke Neurolept.	4	0,4 %	935 (100 %)
starke Neuroleptika	1	0,3 %	264 (100 %)
MAO-I	6	13 %	47 (100 %)

$\chi^2 = 72,650$; df = 4; $P < 1 \%$;

Abb.: Häufigkeit von orthostatischen Dysregulationen bei nicht kombinierter Therapie in den verschiedenen Medikamentengruppen sowie der zugehörige χ^2 -Wert.

In Einzelprüfungen konnten wir ferner feststellen, daß MAO-Hemmer signifikant häufiger orthostatische Dysregulationen verursachten ($\chi^2 = 25,09$; df = 1; $P < 1 \%$).

Ein Vergleich der Zahlen von kombiniert mit nicht kombiniert Behandelten führte zu dem signifikanten Ergebnis, daß kombiniert gegebene Medikamente häufiger orthostatische Dysregulationen provozierten als nicht kombinierte Präparate ($\chi^2 = 11,8903$; $df = 1$; $P < 1 \%$).

d) Kollaps

Waren diese kreislaufabhängigen Begleitwirkungen nicht gravierend unter objektiven Gesichtspunkten, so müssen die 44 Fälle von Kollaps (2 %), davon 34 Frauen (2,4 %) und 10 Männer (1,4 %), als Komplikationen der Therapie bezeichnet werden.

Eine statistische Signifikanz in der Geschlechtsverteilung ließ sich aufgrund der geringen Fallzahl nicht sichern.

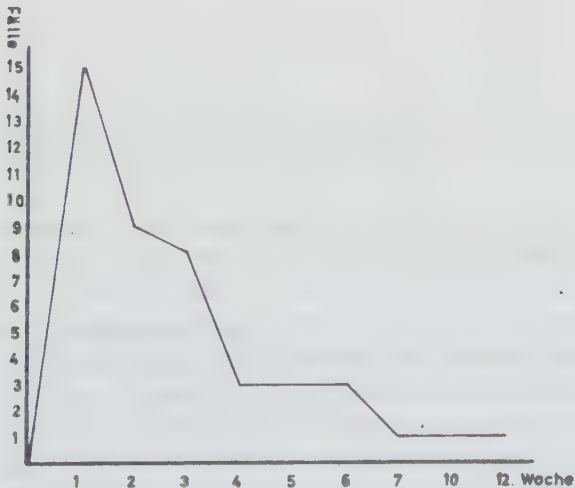


Abb.: Manifestationszeit der 44 Kollapsfälle

Über 1/3 der Kollapsfälle trat in den ersten Tagen der ersten Behandlungswoche auf. Sicherlich war für diese Häufigkeit in der Initialpause der Therapie nicht zuletzt eine rasche Dosissteigerung verantwortlich. Die Therapie trifft in diesen Fällen auf einen noch nicht adaptierten Organismus, die Notwendigkeit einer raschen Coupierung psychotischer Symptome bedingt einen steil ansteigenden Dosierungsgradienten, so daß die Häufigkeit schwerer Kreislaufdysregulationen gerade in dieser Zeit verständlich wird.

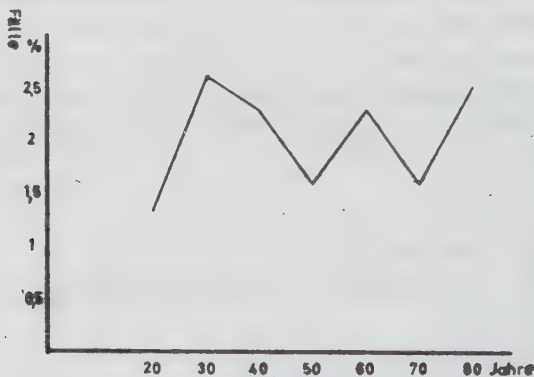


Abb.: Altersverteilung der Kollapsfälle in % der Gesamtaltersgruppen

Eine eindeutig nachweisbare Altersabhängigkeit der Kollapsgefährdung war in unserem Material nicht zu erweisen. Die Fälle verteilen sich ziemlich gleichmäßig auf die verschiedenen Altersgruppen.

Eine Beziehung zwischen körperlichen Grundkrankheiten im Sinne einer Arteriosklerose oder Herzinsuffizienz konnten wir nicht finden, da keiner unserer Patienten in diesem Sinne vorgeschädigt war.

Bei der Untersuchung der Medikamente, die zum Kollaps führten, war festzustellen, daß keine Gruppe bevorzugt das Auftreten von Kollapsen bewirkte.

	Kollaps		Ges. behandelte
	absolut	relativ	
milde Neuroleptika	4	2 %	189 (100 %)
mäßig starke Neurolept.	17	1 %	935 (100 %)
starke Neuroleptika	1	0,3 %	264 (100 %)
starke Thymoleptika	2	4 %	56 (100 %)
MAO-I	2	0,4 %	47 (100 %)

$$\chi^2 = 6,719; \text{ df} = 5; P > 5 \%;$$

Abb.: Häufigkeit von Kollaps bei nicht kombinierter Therapie in den verschiedenen Medikamentengruppen und der zugehörige χ^2 -Wert

Allerdings konnten wir nachweisen, daß eine erhebliche Tendenz kombiniert verabreichter Psychopharmaka zur Ausbildung von kollaptischen Zuständen bestand ($\chi^2 = 6,0703$; $\text{df} = 1$; $5 \% > P > 1 \%$).

Eine Dosisabhängigkeit ließ sich statistisch nicht nachweisen.

e) Trockenheit der Schleimhäute in Mund-, Nasen- und Rachenraum fanden sich bei 69 Patienten (3,3 %), 54 Frauen (3,9 %) und 15 Männern (2,2 %).

Für die Kranken war die Begleitwirkung im allgemeinen zwar lästig, jedoch in keiner Weise gefährlich. Allerdings darf man nicht übersehen, daß es durch die trockenen Schleimhäute zu einer lokalen Resistenzminderung bzw. Infektbereitschaft kommen kann, sofern dieser Zustand über längere Zeit andauert.

In der Altersverteilung ließen sich signifikante Gruppenunterschiede nicht finden.

Unter der Therapie mit allen von uns aufgeführten Medikamentengruppen mit Ausnahme der MAO-I kam es zur Manifestation dieses Begleiteffektes. In den verschiedenen Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit des Auftretens.

	Trockenheit der Schleimhäute		
	absolut	relativ	Ges. behandelte
milde Neuroleptika	4	2 %	189 (100 %)
mäßig starke Neurolept.	27	3 %	935 (100 %)
starke Neuroleptika	8	3 %	264 (100 %)
milde Thymoleptika	4	1 %	39 (100 %)
starke Thymoleptika	2	4 %	56 (100 %)

$$\chi^2 = 9,28; \quad df = 4; \quad P > 5 \%$$

Abb.: Häufigkeit von Trockenheit der Schleimhäute bei nicht kombinierter Therapie in den verschiedenen Medikamentengruppen und der zugehörige χ^2 -Wert

Es bestanden weiterhin keine Unterschiede darin, ob die Psychopharmaka kombiniert oder nicht kombiniert gegeben worden waren.

Ebenso ließ sich eine Dosisabhängigkeit nicht sichern.

f) Hyperhidrosis, Durst, Appetitlosigkeit

Starkes Schwitzen fanden wir in insgesamt 2 % (24 Patienten) der Fälle, Durstgefühle in 0,3 % (6 Fälle) und Appetitlosigkeit bei 1 % (21 Patienten). Eine Hyperhidrosis trat 14mal unter nicht kombinierter und 10mal unter kombinierter Behandlung auf. Ein signifikanter Unterschied war nicht zu eruieren.

9 Patienten von 14 erhielten mäßig starke Neuroleptika, 2 starke Thymoleptika und 3 MAO-I.

13 Kranke, die über Appetitlosigkeit klagten, waren nicht kombiniert behandelt worden. Davon hatten 7 Patienten mäßig starke Neuroleptika, 1 Patient ein starkes Neuroleptikum, 2 weitere milde Thymoleptika, ebenfalls 2 Patienten starke Thymoleptika sowie 1 Patient einen MAO-Hemmer erhalten.

8 waren kombiniert behandelt worden.

Durst trat 4mal unter Chlorpromazin, 1mal unter Chlorperphenazin und ein letztes Mal unter der Kombination mäßig starker Neuroleptika mit milden Thymoleptika auf. Eine Dosisabhängigkeit bestand in keiner Gruppe.

g) Akkomodationsstörungen

Eine für den Patienten unangenehme Begleitwirkung stellt die Akkomodationsstörung dar.

Von 2040 untersuchten Patienten klagten 52 (3 %) über Flimmern und verschwommenes Sehen, davon 2,7 % Frauen und 2,2 % Männer.

Meistens war der erste Anlaß zur Klage die Unfähigkeit, auch nur für kurze Zeit zu lesen. Daß es sich um eine reine Medikamentenwirkung handelte, sah man an dem spontanen Abklingen innerhalb von 2 - 3 Tagen nach Absetzen der Medikation.

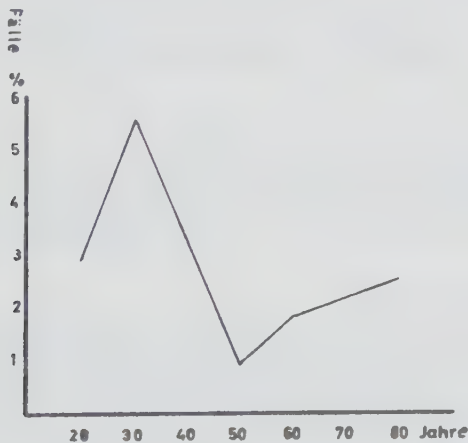


Abb.: Altersverteilung der 53 Patienten mit Akkomodationsstörungen in % der Gesamtaltersgruppen

Die Abbildung sowie auch der durchgeführte χ^2 -Test ($\chi^2 = 17,359$; $df = 3$; $P < 1 \%$) machen deutlich, daß 2/3 der Patienten, die Akkomodationsstörungen hatten, im Alter zwischen 20 - 40 Jahren waren und daß diese Abweichung überzufällig ist.

Bei Prüfung der Medikamentengruppen erhielten wir das signifikante Ergebnis, daß Akkomodationsstörungen unterschiedlich häufig bei den verschiedenen Medikamenten vorkommen.

	Akkomodationsstörung		Ges.behandelte
	absolut	relativ	
milde Neuroleptika	3	2 %	189 (100 %)
mäßig starke Neurolept.	10	1 %	935 (100 %)
starke Neuroleptika	19	7 %	264 (100 %)
starke Thymoleptika	1	2 %	56 (100 %)
MAO-I	1	2 %	47 (100 %)

$$\chi^2 = 37,0746; \quad df = 4; \quad P < 1 \%;$$

Abb.: Häufigkeit von Akkomodationsstörungen bei nicht kombinierter Therapie in den verschiedenen Medikamentengruppen sowie der entsprechende χ^2 -Wert;

Es ließ sich statistisch sichern, daß die Verabreichung von starken Neuroleptika am häufigsten zu Akkomodationsstörungen führte ($\chi^2 = 31,2$; $df = 1$; $P < 1 \%$).

Eine Dosisabhängigkeit war in keiner Gruppe zu eruieren.

h) Temperaturanstieg

Ein bemerkenswertes und ätiologisch ungeklärtes Erscheinungsbild ist der Temperaturanstieg unter neuroleptischer und thymoleptischer Therapie.

Wir fanden 112 Patienten (6 %) bei unseren Untersuchungen, 73 Frauen (5,3 %) und 39 Männer (5,7 %), die meist zu Beginn der Behandlung einen plötzlichen Anstieg der Körpertemperatur ("Temperaturzacke") bis 39° Celsius mit einem ebenso schnellen Abstieg aufwiesen.

Ob diese Bilder in die von HOLLISTER gesehenen Hyperthermien einzureihen sind, ist noch unklar. Es ist aber eine Stimulierung zentral-regulatorischer Mechanismen durch die Psychopharmaka anzunehmen.

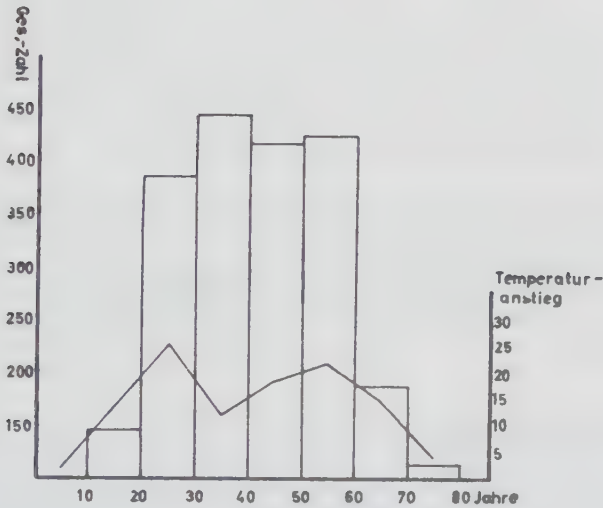


Abb.: Vergleich der Altersgruppen mit Temperaturanstieg (Kurvendiagramm) mit der Gesamaltersverteilung (Säulendiagramm)

Die Altersverteilung zeigt, daß die verschiedenen Altersgruppen unterschiedlich häufiger beteiligt sind.

($\chi^2 = 13,0337$; $df = 3$; $P < 1\%$).

Von den Medikamenten standen vor allem die mäßig starken Neuroleptika im Vordergrund der nicht kombinierten Therapie.

	Temperaturanstieg		Ges.behandelte
	absolut	relativ	
milde Neuroleptika	8	4 %	189 (100 %)
mäßig starke Neurolept.	76	8 %	935 (100 %)
starke Neuroleptika	7	3 %	264 (100 %)
milde Thymoleptika	1	3 %	39 (100 %)

$$\chi^2 = 13,1989; \quad df = 3; \quad P < 1\%;$$

Abb.: Häufigkeit von Temperaturanstieg bei nicht kombinierter Therapie in den verschiedenen Medikamentengruppen sowie der zugehörige χ^2 -Wert.

Die Höhe der Dosierung hatte keinen Einfluß auf die Ausbildung dieser Begleitwirkung.

Ebenso bestand kein signifikanter Unterschied, ob die Psychopharmaka kombiniert oder nicht kombiniert gegeben worden waren ($\chi^2 = 3,224; \quad df = 1; \quad P > 5 \%$).

i) Magenbeschwerden

Mit Magenbeschwerden in Form von Druckgefühl und Schmerzen reagierten 30 Patienten (1,4 %) auf die verordneten Psychopharmaka, davon waren 19 Frauen (1,3 %) und 11 Männer (1,6 %).

In 16 Fällen mußten wir die laufende Therapie unterbrechen und die Kranken auf ein anderes Mittel umstellen.

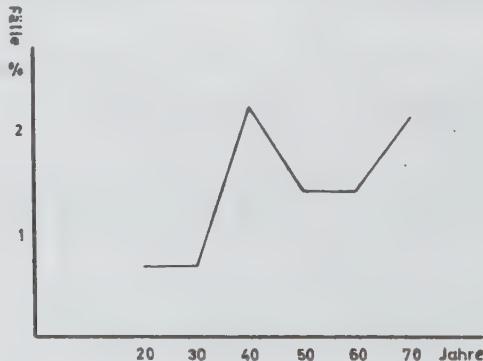


Abb.: Altersverteilung der Patienten mit Magenbeschwerden in % der Gesamtaltersverteilung

Die Bevorzugung einer bestimmten Altersgruppe ließ sich nicht sichern.

2/3 der Patienten waren nicht kombiniert behandelt worden.

	Magenbeschwerden		Ges. behandelte
	absolut	relativ	
milde Neuroleptika	2	1 %	189 (100 %)
mäßig starke Neurolept.	15	2 %	935 (100 %)
MAO-I	3	6 %	47 (100 %)

$$\chi^2 = 6,654; \quad df = 2; \quad 5 \% > P > 1 \%$$

Abb.: Häufigkeit von Magenbeschwerden bei nicht kombinierter Therapie in den verschiedenen Medikamentengruppen sowie der zugehörige χ^2 -Wert

j) Obstipation

Als eine der häufigsten vegetativen Begleiterscheinungen erwies sich die Obstipation. 201 Patienten (10 %), 148 Frauen (10,9 %) und 53 Männer (7,8 %) klagten über Verdauungsbeschwerden. Die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts ließ sich jedoch statistisch nicht sichern ($\chi^2 = 5,8155$; $df = 1$; $5 \% > P > 1 \%$).

Fast alle Patienten erhielten Laxantien, deren Wirkung aber oft erst nach Verringerung der neuroleptischen Dosis erkennbar wurde. Die Dauer einer Obstipation war unterschiedlich. So sahen wir 27 Frauen, die während des ganzen Klinikaufenthaltes unter einer Obstipation litten.

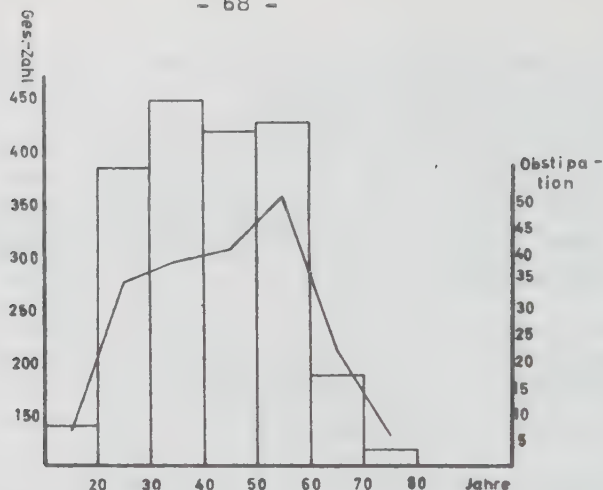


Abb.: Vergleich der Gesamtaltersgruppen (Säulendiagramm) mit den Altersgruppen bei Obstipation (Kurvendiagramm)

Die Abbildung der Altersverteilung zeigt keinen statistisch nachweisbaren Unterschied in den einzelnen Altersstufen.

Wir sahen 140 Fälle von Obstipation unter nicht kombinierter Therapie und errechneten im χ^2 -Test das Ergebnis, daß Obstipationen bei den verschiedenen Medikamentengruppen unterschiedlich häufig vorkamen.

	Obstipation		Ges.behandelte
	absolut	relativ	
milde Neuroleptika	5	3 %	189 (100 %)
mäßig starke Neurolept.	98	11 %	935 (100 %)
starke Neuroleptika	10	4 %	264 (100 %)
milde Thymoleptika	3	8 %	39 (100 %)
starke Thymoleptika	3	5 %	56 (100 %)
MAO-hemmer	21	45 %	47 (100 %)

$$\chi^2 = 93,1876; \quad df = 5; \quad P < 1 \%;$$

Abb.: Häufigkeit von Obstipation bei nicht kombinierter Therapie in den verschiedenen Medikamentengruppen sowie der zugehörige χ^2 -Wert

Wie ein Vergleich der Gruppen untereinander deutlich machte, wurden Obstipationen am häufigsten von MAO-Inhibitoren, an zweiter Stelle von mäßig starken Neuroleptika hervorgerufen. AYD und PARKER beschrieben ebenfalls eine gehäufte Obstipation unter MAO-I.

Eine Dosisabhängigkeit ließ sich nicht sichern.

Ebenso fand sich kein statistischer Unterschied im Vergleich der kombiniert mit den nicht kombiniert Behandelten.

k) Diarrhoe

Ebenso wie Obstipationen fanden sich auch Diarrhoen, die sogar mehrmals während einer Kur die Patienten stark belästigten und nach Dosisminderung oft spontan wieder abklagen.

Von unseren 2040 Patienten bekamen 38 (2 %) eine Diarrhoe, 26 (1,9 %) Frauen und 12 Männer (1,7 %).

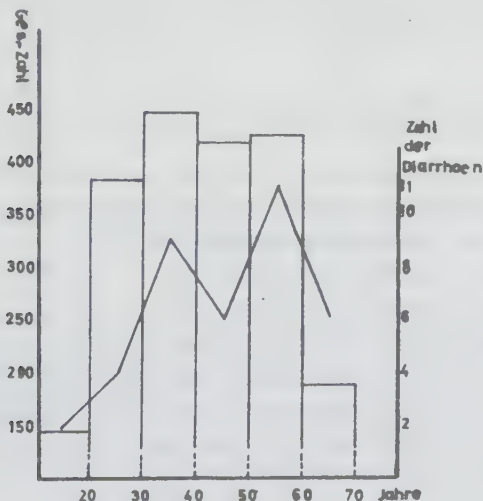


Abb.: Vergleich der Gesamtaltersgruppen (Säulendiagramm) und der Altersgruppen mit Diarrhoe (Kurvendiagramm)

Die Kurve der Altersverteilung zeigt keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Altersstufen.

Auch fand sich bei der Prüfung der Medikamentengruppen keine statistisch gesicherte Gruppenspezifität.

	Diarrhoen		Ges. behandelte
	absolut	relativ	
milde Neuroleptika	2	1 %	189 (100 %)
mäßig starke Neurolept.	17	2 %	935 (100 %)
starke Neuroleptika	3	2 %	264 (100 %)
starke Thymoleptika	1	2 %	47 (100 %)

$$\chi^2 = 1,0767; \text{ df} = 3; P > 5 \%;$$

Abb.: Häufigkeit von Diarrhoen bei nicht kombinierter Therapie in den verschiedenen Medikamentengruppen sowie der zugehörige χ^2 -Wert.

Die Bevorzugung eines Dosisbereiches war nicht erkennbar. Ebenso bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Diarrhoen, ob die Medikamente kombiniert oder nicht kombiniert gegeben worden waren.

1) Miktionsstörungen:

Diese vom Patienten oft beklagte und unangenehme Begleiterscheinung unter neuro- und thymoleptischer Therapie trat in Form der Harnverhaltung auf.

Wir ermittelten 56 Patienten (3 %), 35 Frauen (2,4 %) und 20 Männer (2,6 %).

Im Gegensatz zu den in der Literatur (HÄFNER und KUTSCHER, KUHN) vermerkten Zahlen über die häufiger von diesen Störungen betroffenen Männer, waren bei uns keine wesentlichen Geschlechtsunterschiede zu eruieren.

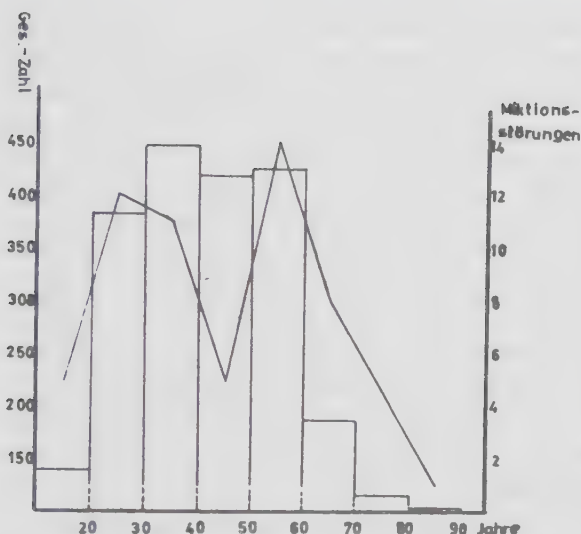


Abb.: Gegenüberstellung der Gesamtaltersverteilung (Säulendiagramm) und der Zahl der Miktionsstörungen in jeder Altersgruppe (Kurvendiagramm)

Die Altersverteilung zeigte keinen signifikanten Unterschied in den verschiedenen Altersstufen ($\chi^2 = 2,2245$; $df = 3$; $P > 5\%$).

Alle Medikamentengruppen waren zahlenmäßig ähnlich häufig am Auftreten von Miktionsstörungen beteiligt.

	Miktionsstörungen		Ges.behandelte
	absolut	relativ	
milde Neuroleptika	5	3 %	189 (100 %)
mäßig starke Neurolept.	20	2 %	935 (100 %)
starke Neuroleptika	5	2 %	264 (100 %)
starke Thymoleptika	2	4 %	56 (100 %)
MAO-I	3	6 %	47 (100 %)

$$\chi^2 = 5,2362; \quad df = 5; \quad P > 5\%;$$

Abb.: Häufigkeit von Miktionsstörungen bei nicht kombinierter Therapie in den verschiedenen Medikamentengruppen sowie der zugehörige χ^2 -Wert.

Die Dosishöhe war unseren Untersuchungen zufolge nicht entscheidend für das Auftreten dieser Beglätwirkung.

Beim Vergleich nicht kombiniert- mit kombiniert Behandelten bestand eine Tendenz zum häufigeren Auftreten unter kombinierter Therapie, die jedoch statistisch nicht zu sichern war ($\chi^2 = 4,7983$; $df = 1$; $5 \% > P > 1 \%$).

m) Ileus

Die neuroleptische bzw. thymoleptische Therapie führte bei zwei älteren depressiven Patienten zu einem paralytischen Ileus.

Diese glücklicherweise seltene Begleitwirkung konnte in beiden Fällen konservativ beherrscht werden.

Im ersten Fall hatte die Patientin 300 mg/d Chlorimipramin bekommen, im zweiten Fall 15 mg/d Serpasil und 80 mg/d Chlorpromazin.

Ähnlich wirkte sich auch der embolische Verschuß einer Mesenterialarterie bei einer dritten Patientin nach 500 mg/d Chlorpromazin aus. Es entstand das Bild eines atonischen Ileus. Die Patienten verstarb nach kurzer Zeit. Ob die Ursache in diesem Falle beim Chlorpromazin zu suchen ist, dürfte fraglich sein.

13. Ikterus

In den ersten Jahren der Phenothiazintherapie glaubte man an eine Lebertoxizität der Phenothiazine, von der man heute weitgehend Abstand genommen hat. Abgesehen von GROS, der noch an der Lebertoxizität der Neuroleptika festhält, spricht man heute (HIPPIUS, KEUP) von einem intrahepatischen Verschußikterus, der durch Verquellung der kleinen Gallenkapillaren provoziert werden soll.

In 13 unserer Fälle (0,6 %) traten Ikteruserscheinungen auf und zwar bei 10 Frauen (0,7 %) und 3 Männern (0,4 %). Nur in einem Fall war ein Leberparenchymschaden vor Ein-

leitung der psychiatrischen Pharmakotherapie nachweisbar. Mit diesem Fall läßt sich die Hypothese einer Korrelation zwischen vorgeschädigter Leber und aufgetretenem Ikterus nicht belegen.

In der Literatur schätzen ISAACS und Mitarbeiter die Häufigkeit dieser Nebenerscheinung auf 1 %.

DOUGHTY und STACEY kamen auf 1,4 bzw. 4,8 %.

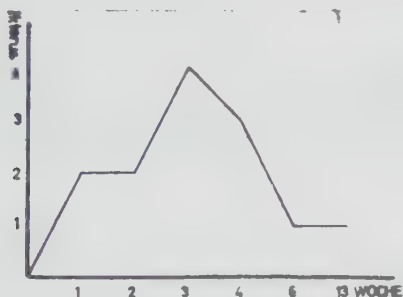


Abb.: zeitliches Auftreten der 13 Ikterusfälle

Von unseren 13 Fällen traten 11 innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen auf. Dieses Untersuchungsergebnis stimmt überein mit den Feststellungen von HIPPIUS, HÄFNER und BREHM, die ebenfalls in der 2. - 4. Behandlungswoche das Maximum ikterischer Begleitwirkungen konstatierten. Bei 3 Ikterusfällen war eine begleitende Eosinophilie festzustellen, bei 4 Fällen ließ sich eine relative Lymphocytose nachweisen.

HÄFNER fand 30 % Eosinophilien und 2 Fälle mit allergischen Hauterscheinungen, woraus er die Annahme einer allergischen Genese des medikamentös bedingten Ikterus ableitet.

Die Verteilung der Altersgruppen ergab keine signifikante Bevorzugung eines bestimmten Lebensalters.

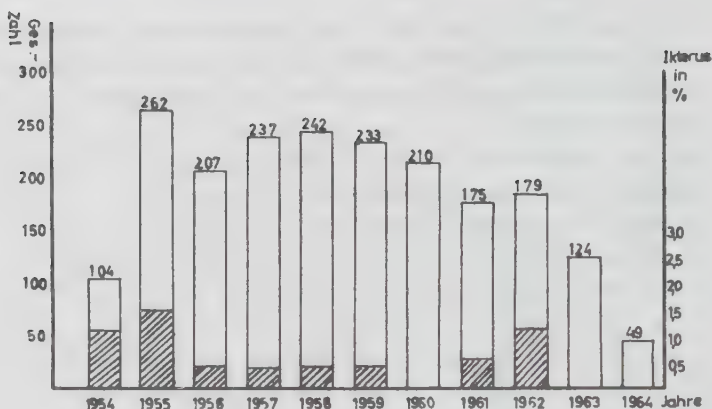


Abb.: Verteilung der Ikterusfälle auf die Behandlungsjahrgänge in % (Schraffuren).

Auffallend ist, daß fast die Hälfte aller Ikteruserscheinungen in den Jahren 1954 und 1955 auftraten. Das mag nicht zuletzt an der auch von vielen Autoren beschriebenen ikterogenen Wirkung des Chlorpromazins liegen, das damals als erstes und einziges Neuroleptikum verwandt wurde.

Auch bei unseren Patienten provozierte es in 10 Fällen (1,1 % der Chlorpromazinbehandelten) einen Ikterus bei einer durchschnittlichen Tagesdosis von 385 mg.

Die 3 anderen Patienten hatten 250 mg/d Chlorimipramin und 75 mg/d MAO-I sowie eine Kombination von 150 mg/d Thioridazin und 150 mg/d Amitriptylin und ein letzter Fall 400 mg/d Thiaxanthen, 300 mg/d Thioridazin, 100 mg/d Imipramin und Chlorperphenazin (56 mg/d) erhalten.

Der klinisch therapeutische Effekt ergab trotz intercurrentem Ikterus bei 2/3 der gesehenen Fälle eine Teilremission mit nur geringer psychotischer Restsymptomatik.

14. Infekte

Wohl durch die unter pharmako-psychiatrischer Therapie auftretende Trockenheit der Mund-, Nasen- und Rachenschleimhäute kommt es zu erhöhter Infektbereitschaft in diesen Regionen.

1. Im Einzelnen beobachteten wir 35mal eine Rhinitis (2 %), wobei die Männer mit 2,6 % gegenüber den Frauen mit 1,2 % in der Überzahl waren.

2. Anginen fanden sich in 30 von 2040 Fällen (1,4 %), bei den Frauen 1,4 % und bei den Männern 1,4 %.

3. Bei den Pharyngitiden ergab sich bei 28 Fällen (1,3 %) mit 1,7 % Männern ein leichtes Übergewicht gegenüber den Frauen mit 1,1 %.

4. Eine Tracheobronchitis konnten wir in 0,7 % (16) der Fälle ermitteln, wobei auf die Frauen 0,8 % und auf die Männer 0,7 % entfielen.

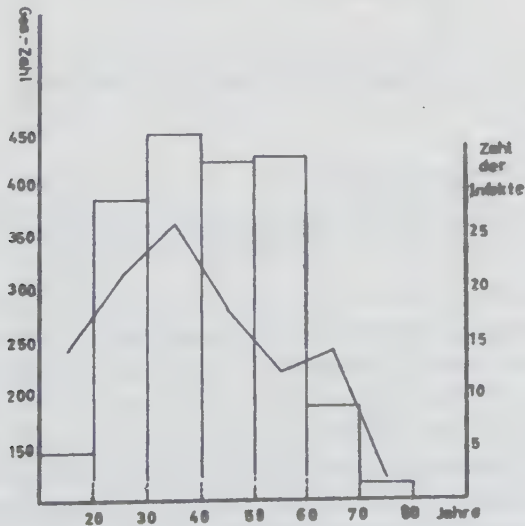


Abb.: Gegenüberstellung der Gesamtaltersverteilung (linke Ordinate, Säulendiagramm) und der Zahl der Infekte in jeder Altersstufe (rechte Ordinate, Kurvendiagramm)

Während die Geschlechtsverteilung keinen signifikanten Unterschied bot, ergab die Prüfung der Altersverteilung eine Bevorzugung der Kranken bis zu 40 Jahren ($\chi^2 = 10,2172$; $df = 3$; $P < 0,025$).

Bei den Medikamentengruppen konnte keine Bevorzugung einer Gruppe gefunden werden.

	Infekte		Ges. behandelte
	absolut	relativ	
milde Neuroleptika	13	7 %	189 (100 %)
mäßig starke Neurolept.	43	5 %	935 (100 %)
starke Neuroleptika	15	6 %	264 (100 %)
milde Thymoleptika	2	5 %	39 (100 %)
starke Thymoleptika	1	2 %	56 (100 %)
MAO-I	3	6 %	47 (100 %)

$$\chi^2 = 3,3631; \quad df = 5; \quad P > 5 \%;$$

Abb.: Häufigkeit von Infekten im Nasen-Rachenraum bei nicht kombinierter Therapie in den verschiedenen Medikamentengruppen sowie der zugehörige χ^2 -wert

Eine Dosisabhängigkeit war nicht zu erweisen; ebenso war es nicht entscheidend für das Auftreten dieser Infekte, ob kombiniert oder nicht kombiniert behandelt worden war.

5. Bronchopneumonien

Zu den Komplikationen unter neuroleptischer bzw. thymoleptischer Therapie ist die Bronchopneumonie zu rechnen.

Wir sahen in unserem Material 30 von 2040 Fällen (1,4 %) mit einem ganz deutlichen Unterschied in der Geschlechtsverteilung von 2,7 % Männern (19 Fälle) gegenüber 0,8 % Frauen (11 Fälle) ($\chi^2 = 11,6560$; $df = 1$; $P < 1 \%$).

Unter diesen 30 Patienten fanden wir 11 (5,4 %), deren Tod im Zusammenhang mit einer intercurrent aufgetretenen Bronchopneumonie stand. Inwieweit hier ein Kausalzusammenhang zwischen dieser Erkrankung und neuroleptischer Wirkung

vermutet werden kann, muß eine genaue Untersuchung der Todesfälle ergeben.

Über die Hälfte der Patienten, die an einer Bronchopneumonie erkrankten, waren älter als 50 Jahre.

Diese Altersspezifität der über 50jährigen ließ sich statistisch sichern ($\chi^2 = 43,4265$; $df = 3$; $P < 1 \%$).

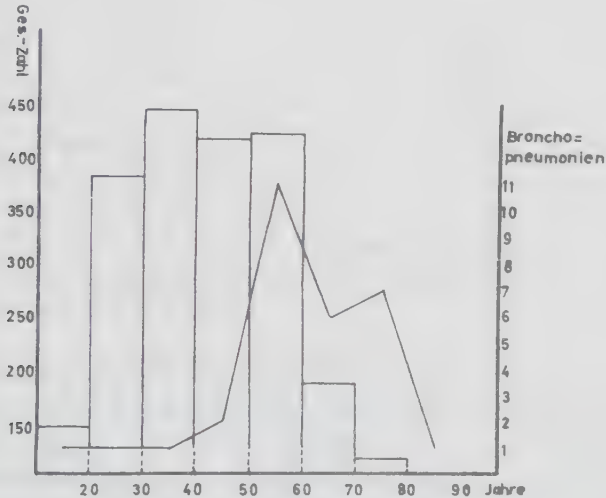


Abb.: Gegenüberstellung der Gesamtersgruppen (Säulendiagramm) und der Altersgruppen mit Bronchopneumonie (Kurvendarstellung)

23 der 30 Kranken waren nicht kombiniert mediziert worden. 16mal trat eine Bronchopneumonie unter mäßig starken Neuroleptika, 7mal unter milden Neuroleptika und 1mal unter Imipramin auf.

4 weitere Fälle sahen wir unter der Kombination von Chlorpromazin (480 mg/d) und Reserpin (9,2 mg/d), sodaß man annehmen darf, daß die auf das Vegetativum vermehrt wirkenden milden und mäßig starken Neuroleptika eine Dispositionstendenz zu erhöhter Infektbereitschaft des broncho-pulmonalen Bereiches haben.

6. Infekte der ableitenden Harnwege

Bei 1 % der Fälle konstatierten wir Infekte im Bereich der abführenden Harnwege, wobei Frauen mit 1,3 % häufiger als die Männer mit 0,6 % betroffen waren; jedoch ließ sich dieses Überwiegen der Frauen statistisch nicht sichern.

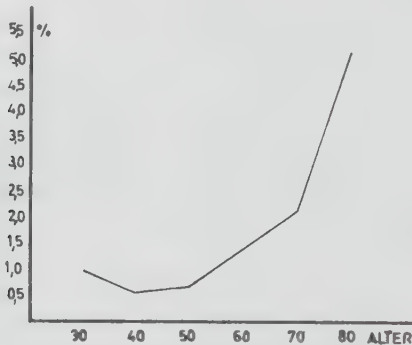


Abb.: Altersgruppen mit Infekten der abführenden Harnwege dargestellt in Prozent der Gesamtverteilung

Das häufigere Auftreten gerade bei den älteren Patienten, das die Abbildung zeigt, ließ sich statistisch nicht sichern ($\chi^2 = 7,0945$; $df = 3$; $P > 5\%$).

Von den insgesamt 22 Patienten, die über Schmerzen bei der Miktion klagten, waren 20 nicht kombiniert behandelt worden.

	Infekte der Harnwege		Ges.behandelte
	absolut	relativ	
milde Neuroleptika	3	2 %	189 (100 %)
mäßig starke Neurolept.	15	2 %	935 (100 %)
starke Neuroleptika	2	1 %	264 (100 %)

$$\chi^2 = 1,0722; \quad df = 2; \quad P > 5\%;$$

Abb.: Häufigkeit von Infekten der Harnwege bei nicht kombinierter Therapie in den verschiedenen Medikamentengruppen sowie der zugehörige χ^2 -Wert

Wie die Abbildung darstellt, kam es vor allem unter Neuroleptikawirkung zu Infekten der ableitenden Harnwege. Jedoch kam es bei zwei Patienten unter der Kombination mäßig starker Neuroleptika mit MAO-I und milder Neuroleptika mit starken Thymoleptika zu denselben Erscheinungen. Es fand sich keine Dosisabhängigkeit.

7. Unklare Infekte

Gelegentlich entwickelten sich im Laufe der Behandlung unklare Infekte, die mit plötzlichem Temperaturanstieg, begleitender Leukocytose und ohne Schmerzen einhergingen ohne Abhängigkeit von der Applikationsart. Wir sahen solche unklaren Infekte 23mal (1,1 %), und zwar bei 16 Frauen (1,1 %) und 7 Männern (1 %), ohne einen entzündlichen Prozeß lokalisieren zu können. Die Dauer dieser Begleitinfekte war unterschiedlich. Gewöhnlich verschwanden sie nach 1 - 3 Tagen.

Eine Altersabhängigkeit war nicht zu erweisen.

Alle Medikamentengruppen, bis auf MAO-I und milde Thymoleptika, neigten in vergleichbarer Weise zur Bildung dieser Erscheinungen.

	unklare Infekte		Ges.behandelte
	absolut	relativ	
milde Neuroleptika	1	1 %	189 (100 %)
mäßig starke Neuroleptika	11	1 %	935 (100 %)
starke Neuroleptika	2	1 %	264 (100 %)
starke Thymoleptika	1	2 %	56 (100 %)

$$\chi^2 = 1,1570; \quad df = 3; \quad P > 5\%;$$

Abb.: Häufigkeit unklarer Infekte bei nicht kombinierter Therapie in den verschiedenen Medikamentengruppen sowie der zugehörige χ^2 -Wert

Eine Relation zur Dosishöhe war nicht eruierbar.

Todesfälle

Insgesamt traten in der Berichtszeit von 11 1/2 Jahren unter der psychiatrischen Pharmakotherapie 34 Todesfälle (1,6 %) auf.

Es handelte sich um 12 Männer von 694 (2 %) und 22 Frauen von 1346 (2 %). 19 Patienten waren über 50 Jahre, 15 bis 50 Jahre alt.

Solange die gegenwärtige Unkenntnis der Pathophysiologie der endogenen Psychosen und der Psychopharmakaeffekte anhält, wird auch die Deutung des Wirkungsmechanismus der Neuroleptika und Thymoleptika sowie der MAO-Inhibitoren unter kurz- oder langzeitiger Therapie spekulativ bleiben. Bei der Prüfung evtl. bestehender Relationen zwischen Psychopharmakawirkung und aufgetretenen Todesfällen konnten wir uns im wesentlichen nur an die postmortal angestellten pathologisch-anatomischen Untersuchungen halten, die bei 17 von 34 Todesfällen vorlagen.

Name Alter	Klin. Diagnose	Begleit- krankh.	Medikation Dauer, Dosis	vermutl. Todesurs.	ges. Todesurs. (path. Befund)
A.B. 79	Cerebral- sklerose	Pneumo- nie	3 Tg. Chlor- promazin 100 mg/d	-	bds. Unterlap- penpneum., Cere- bralsklerose, Hirnoedem
M.C. 21	sympt. Psychose	retro- caecaler Abszeß	14 Tg. Chlor- promazin 200 mg/d	-	retrocaecaler Abszeß
E.C. 67	endog. Depress.	Cerebral- sklerose	7 Tg. Imi- pramin 100 mg/d	Pneumonie	-
L.E. 45	Contu- sions- psych.	cerebral Gefäß- prozess	12 Tg. Chlor- promazin 350 mg/d	-	Bronchop., mass. Lungenoedem, kirschgroße Blutung im Be- reich d. Medul- la oblongata
W.F. 59	Contu- sions- psych.	-	45 Tg. Chlor- promazin 500 mg/d	-	Rindenprellungs- herde, Broncho- pneumonie, Lungenembolie
B.F. 69	Inani- tionspy- chose	Duode- nalver- schluß	28 Tg. Pro- mazin 600mg/d 48 Tg. Chlor- promazin 100 mg/d	-	Thromb. d. re. V. fem., trübe Nierenschwellung, Adenomatöse Ver- breiterung d. NNR
R.F. 30	Lues cere- brospi- nalis	-	14 Tg. Chlor- promazin 50 mg/d	-	-
F.H. 76	symptom. Psychose	Cerebral- sklerose	21 Tg. Pro- thipendyl 640 mg/d	Broncho- pneumonie	-
A.J. 82	sympt. Psychose	Cerebral- sklerose	10 Tg. Pro- thipendyl 80 mg/d 11 Tg. Me- pazin 100/d	Lungen- embolie	-
J.K. 51	sub. noi- dale Blutung	-	15 Tg. Re- serpin 7 mg/d u. Chlor- promazin 50 mg/d	Lungen- embolie	-
H.K. 72	sympt. Psychose	Cerebral- sklerose	37 Tg. Pro- thipendyl 640 mg/d	Pneumonie	-

Name	klin. Diagn.	Begleit-krankh.	Medikation Dauer, Dosis	vermutl. Todesurs.	gesich. ursache (path. Befund)	Todes-
M.K. 63	agit. Depress.	-	4 Tage Prothipendyl 320 mg/d	Herz-Kreislaufversagen	-	-
M.J. 56	M.S.	-	4 Tage Chlorpromazin 350 mg/d	-	-	-
K.L. 46	Deir. tremens	-	2 Tg. Chlorpromazin 500 mg/d	Herz-Kreislaufversagen	-	-
L.M. 72	sympt. psy-chose	Cere-bral-sklerose	6 Tg. Chlorpromazin 200 mg/d	Pneumonie	-	-
P.P. 48	sympt. Psy-chose	Carzi-nose	3 Tg. Chlorpromazin	Carzinose	-	-
G.R. 64	sympt. Psy-chose	-	10 Tg. Chlorpromazin 400 mg/d	-	mass. Lungen-embolie, Emphysem, Coronarsklerose	-
P.S. 53	M.S.	Pneumonie	31 Tg. Mepazin 200 mg/d	-	M.S., beg. Thrombose d. Sinus cavernosus	-
W.S. 33	Schizophrenie	-	70 Tg. Mepazin 500 mg/d	-	Hyperämie d. Gehirns, Hirnoedem u. Schwellung, mass. Lungenoedem	-
G.S. 46	Endog. Depress.	-	7 Tg. Chlorpromazin 350 mg/d 9 Tg. Atosil 200 mg/d	-	fulminante L-Embolie	-
A.T. 71	Schizophrenie	Pneumonie	12 Tg. Chlorperphenazin 40 mg/d, Prothipendyl 500 mg/d	-	Thromb. d. Femoralvenen, subtotale Thromb. d. A. pulm., Bronchopneum.	-
M.W. 75	Zykl. Depress.	Pleu-ritis	16 Tg. Chlorpromazin 300 mg/d	Pneumonie	-	-

Alter	klin. Diagnose	Begleit-krankh.	Medikation Dauer, Dosis	vermutl. Todesursache	ges. Todesursache (path-Befund)
ard, 30	SM bei Schizophrenie	-	2 Tage Chlorpromazin 150 mg/d	-	-

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Der Zweck der vorgelegten Untersuchung ist es, die Relevanz der Begleitwirkungen und Komplikationen der Therapie mit Psychopharmaka bei 2 040 Patienten aufzuzeigen. Seit 1952 trat die psychiatrische Pharmakotherapie zunehmend an die Stelle der bis dahin dominierenden Insulinkoma-Therapie und elektrischen Heilkrampfbehandlung. Beide Verfahren beeinflussen endogene Psychosen vom schizophrenen und zylothymen Typ nicht kausal, sondern stellen symptomatische Behandlungsmethoden dar. Ähnliches gilt auch für die neuroleptisch und thymoleptisch wirksamen Pharmaka, die zwar eine Neutralisation der psychotischen Symptome herbeiführen können, die jedoch immer noch unbekannten pathophysiologischen Vorgänge, die das organische Substrat der endogenen Psychosen ausmachen, nicht kausal verändern. In der Literatur ist (zuletzt wieder bei DEGWITZ, W. SCHMITT) übereinstimmend festgestellt worden, daß die psychiatrische Pharmakotherapie mit Neuroleptika und Thymoleptika eine insgesamt recht gut verträgliche Behandlungsform ist, daß jedoch gewisse Begleitwirkungen das Wohlbefinden des Patienten beeinträchtigen und unter Umständen auch gefährliche Komplikationen auftreten können.

Unter praktischen Gesichtspunkten ist die psychische Eigenwirkung (v. BAEYER) von besonderem Interesse. Sie ist bei den Neuroleptika verantwortlich für die von den Patienten nicht selten als beeinträchtigend empfundene Indolenz, Müdigkeit und Schläfrigkeit. Die eigene Feststellung, daß mässig starke Neuroleptika signifikant häufiger als andere neuroleptische Verbindungen Indolenz, Abulie und Schläfrigkeit hervorriefen, ist wichtig für die praktische Therapie insofern, als es gerade diese Substanzen, z.B. Chlorpromazin (Megaphen^R) sind, die bei psychotischen Erregungszuständen wegen ihrer ausgeprägten sedierenden Eigenschaften indiziert sind. Diese Tatsache ist ein Beispiel für die Relativität des Begriffes der Begleitwirkung, die unter sozialpsychiatri-

schen Gesichtspunkten möglicherweise beeinträchtigende sedierende Wirksamkeit ist bei anderen Indikationen, wenn psychomotorische Erregungszustände gedämpft werden sollen, einer der angestrebten therapeutischen Haupteffekte. Eine stärkere Indolenz als Begleiterscheinung der pharmakopsychiatrischen Behandlung trat nur in 1,8% der psycholeptisch (DEGKWITZ) behandelten Fälle auf, Müdigkeit und Schläfrigkeit waren in 13% der Fälle zu registrieren. Es entspricht einer übereinstimmend in der Literatur (W. SCHMITT, HIPPIUS, HEINRICH, BENTE et.al.) niedergelegten Erfahrung, daß thymoleptische und neuroleptische Substanzen in der ersten Behandlungswoche eine im einzelnen von der chemischen Konstitution und der verwandten Dosierung abhängige sedierende Wirkung haben, bei Beibehaltung derselben Dosis verlieren Müdigkeit und Schläfrigkeit danach an Intensität. Es überrascht deshalb nicht, daß Indolenz, Abulie und Schläfrigkeit unter der Einwirkung neuroleptischer Verbindungen besonders ausgeprägt waren, die Häufigkeit dieser Begleitwirkungen überwog bei dieser Substanzgruppe in statistisch signifikanter Weise.

Für das doch seltene Phänomen der Schlaflosigkeit, welches sich vorwiegend in der 3. und 4. Behandlungswoche zeigt, ist kaum eine ausreichende Ursache zu finden. Zunächst ist zu berücksichtigen, daß es sich bei den Indikationen zur neuroleptischen und thymoleptischen Therapie um psychotische Erkrankungen handelt, die sehr häufig mit Schlafstörungen einhergehen. Die Hyposomnie, die sich nur in 3% der untersuchten Fälle fand, kann andererseits auch Ausdruck einer stimulierenden bzw. exzitierenden Wirksamkeit sein, wie sie nicht nur bei Thymoleptika, sondern phasenhaft auch bei Neuroleptika auftreten kann und mit elektroencephalographischen Veränderungen (BENTE) einhergehen kann. Erwähnenswert ist, daß sich statistisch nachweisbare Abhängigkeiten von einzelnen Substanzen und vom Alter der Patienten nicht feststellen ließen.

Vergleicht man die Häufigkeit pharmakogener depressiver Verstimmungen im Verlauf der medikamentösen stationären Therapie mit der Manifestationsrate solcher Depressionen bei der ambulanten Langzeitbehandlung, so ist der geringe Prozentsatz

solcher Verstimmungen in der Klinik bemerkenswert. Sie wurden nur bei 4,3% der untersuchten Patienten konstatiert, während HIPPIUS et al. bei 20% mit Perazin (Taxilan^R) behandelten schizophrenen Kranken in der Ambulanz solche Depressionssyndrome nachweisen konnten. Diese unterschiedlichen Befunde sind offenbar vor allem auf die Dauer der Pharmakotherapie zu beziehen; in der Klinik überschreitet diese Dauer im Durchschnitt nicht 6 Wochen, während es sich bei den an der Berliner Klinik untersuchten ambulanten Fällen um mehrjährige Verläufe handelte.

Von Interesse ist die Traumaktivierung, die bei 0,8% der 2040 Fälle beobachtet werden konnte. Die Kranken hatten Chlorpromazin, Thioridazin, Chlorperphenazin, Reserpin und Prothipendyl erhalten, in zwei Fällen waren Monoaminoxidasehemmer (Isocarboxacid, Iproniazid) gegeben worden. Es wird diskutiert, ob es sich bei der Traumaktivierung um die Vorstufen pharmakogener Delirien handelt, wie sie vor allem unter der Einwirkung von thymoleptischen Substanzen beobachtet werden können (BENTE, ENGELMEIER, HEINRICH, HIPPIUS und W.SCHMITT). Die Träume zeichneten sich zum Teil durch besondere Lebhaftigkeit und Farbigkeit aus, so daß der Übergang in halluzinatorische Erlebnisse im Sinne deliranter Symptome nicht unmöglich erscheint. Ein Bezug zur therapeutischen Wirkung ergab sich bei den eigenen Fällen nicht, vor allem war eine besonders günstige Wirksamkeit der Pharmakotherapie in den Fällen, in denen die Kranken besonders lebhaft träumen, nicht zu konstatieren.

19 Kranke (15 Frauen und 4 Männer) machten während der neuroleptischen bzw. thymoleptischen Behandlung Suicidversuche. Statistisch signifikant häufiger handelte es sich um depressive Patienten. Schizophrene Kranke bzw. Patienten mit symptomatischen Psychosen waren in der Minderzahl. Die Suicidermöglichung (HEINRICH) durch thymoleptische Substanzen spielte keine dominierende Rolle, alle Patienten hatten sedierend wirksame Neuroleptika erhalten, sodaß die Suicidversuche nicht mit ausreichenden Gründen auf eine Diskrepanz zwischen antriebsstimulierender Wirksamkeit einerseits und Weiterbestehen depressiver Verstimmung mit Suicidtendenzen andererseits zurückgeführt werden können. Diese unterschied-

liche Wirkung findet sich bei Thymoleptika nicht selten, wobei der stimulierende häufig dem antidepressiven Effekt im engeren Sinne zeitlich vorausgeht.

Suicidversuche im Verlaufe der psychiatrischen Pharmakotherapie sind, wenn die kausale Abhängigkeit von dieser Behandlung nachgewiesen werden kann, als eine psychische Komplikation der Behandlung anzusehen. Das gleiche gilt für delirante Syndrome, die unter der Behandlung mit thymoleptischen und neuroleptischen Substanzen auftreten. In unseren Fällen betrug die Delirhäufigkeit 4,1%, auf die Frauen entfielen 4,6%, auf die Männer 3,1%. Die in den eigenen Untersuchungen festgestellte Manifestationsrate bei Frauen entspricht im wesentlichen der von HELMCHEN gefundenen Häufigkeit von 5,8%. Die Feststellung von HÄFNER, nach der die Männer in seiner Patientengruppe in der Überzahl waren, konnte durch die eigenen Befunde nicht bestätigt werden. Die Annahme, daß es sich bei den delirant werdenden Patienten um cerebral Vorgeschädigte handele, bestätigte sich nicht. Nur 15 der untersuchten 84 Delirkranken wiesen eine cerebrale Gefäßsklerose bzw. eine Hirnantrophie auf. Wesentlich wichtiger ist offenbar das Alter; denn die Altersgruppe zwischen dem 6. und 9. Lebensjahrzehnt war deutlich bevorzugt. Ein therapeutischer Einfluss der Delirmanifestation, wie ihn GRAHMANN und PETERS bei ihren thymoleptisch behandelten depressiven Patienten beschrieben, konnte in unserer Untersuchung nicht erwiesen werden. Depressive Phasen waren nicht in statistisch relevanter Weise nach dem Abklingen der deliranten Episoden gebessert, wenn es auch in einzelnen Fällen zu einer Verringerung der Symptomintensität kam. Mäßig starke Neuroleptika (Typ Chlorpromazin) waren statistisch signifikant am häufigsten für das Auftreten eines Delirs verantwortlich. Hinweise darauf, welche Ätiologie im einzelnen den beobachteten Verwirrheitszuständen zugrunde liegt, ergaben sich aus den eigenen Feststellungen nicht. In der Literatur (GRAHMANN und PETERS, BENTE), wird diskutiert, ob neuroleptische- bzw. thymaleptiebedingte hypotone Kreislaufdysregulationen für die Delirentstehung verantwortlich zu machen sind. Im allgemeinen überwiegt die Anschauung, daß es sich

nicht vorwiegend um solche Durchblutungsstörungen des Gehirns handelt, sondern daß Störungen im Bereich des Stoffwechsels der biogenen Amine eine wesentliche Rolle spielen.

Zu den charakteristischen körperlichen Begleitwirkungen der neuroleptischen Therapie gehören neben Parkinsonsyndromen paroxysmale Dyskinesien. Sie waren in 1,1% der untersuchten Fälle festzustellen. In der Patientengruppe von HÄFNER (1590 Kranke) betrug die Frequenz der paroxysmalen Dyskinesien 1,5%. In Übereinstimmung mit den in der Literatur niedergelegten Erfahrungen traten auch bei den von uns untersuchten Kranken die paroxysmalen Dyskinesien vorwiegend in der ersten und zweiten Behandlungswoche auf.

Im Gegensatz dazu hatten die hypokinetischen parkinsonistischen Phänomene ihren Manifestationshöhepunkt in der dritten Behandlungswoche. Wie die paroxysmalen Dyskinesien sind auch die Parkinson-Syndrome in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch neuroleptische Substanzen verursacht. Das amyostatische parkinsonistische Syndrom war in 7,8% der Fälle (8,6% Frauen, 6,6% Männer) zu konstatieren. Es ist sinnvoll, die Häufigkeit des Parkinson-Syndroms unter der Therapie mit Psychopharmaka auch auf thymoleptische Substanzen zu beziehen, da auch diese in höherer Dosierung amyostatische Phänomene hervorrufen können. Entgegen der verschiedentlich ausgesprochenen Erwartung, daß Parkinson-Symptome vor allem bei älteren Patienten festzustellen seien, spielte das Alter nach den eigenen Befunden keine statistisch signifikante Rolle für die Manifestationsrate dieses Syndroms. Patienten im höheren Lebensalter waren nicht stärker betroffen als jüngere Kranke. Grobmotorische Veränderungen im Sinne HAASEs sind mit dem neuroleptischen Therapieerfolg nicht in statistisch signifikanter Weise zu korrelieren. Es kann auch aufgrund der eigenen Untersuchungsergebnisse gesagt werden, daß das ausgeprägte Erscheinungsbild eines Parkinson-Syndroms in keiner Weise ^{einen günstigen} Einfluß auf den antipsychotischen therapeutischen Effekt bei schizophrenen Psychosen hat. Gemäß den in der Literatur dargelegten Ergebnissen wurde in mehr als der Hälfte dieser Fälle das amyostatische Syndrom von starken Neuroleptika hervorgerufen. Innerhalb der Gruppe ergab sich keine besondere Affinität einzelner Präparate zu den extrapyramidalen Stamm-

hirnfunktionen.

Das Parkinson-Syndrom ist unter allen Umständen als eine unerwünschte Begleitwirkung der neuroleptischen und gelegentlich auch der thymoleptischen Therapie anzusehen. Das Sichtbarwerden dieser Phänomene sollte stets durch eine geeignete Dosierung, die sich ggf. am Schriftbild nach den Vorschlägen von HAASE orientieren kann, oder aber durch die zusätzliche Applikation von Antiparkinsonmitteln verhindert werden. Die subjektive Belastung der Kranken auch unter klinischen Bedingungen ist erheblich, der ungünstige psychische Einfluß des Erlebnisses der motorischen Hemmung stört die psychische Restitution im Therapieverlauf. Andererseits ist nicht zu verkennen, daß in bestimmten Fällen eine so hohe neuroleptische Dosierung, auch unter Anwendung von stark wirksamen Neuroleptika, notwendig ist, daß trotz der Anwendung von Antiparkinsonmitteln Rigor, Tremor und Hypokinese nicht vermeidbar sind. Dies gilt vor allem für solche Patienten, bei denen ausgeprägte Exzitationssymptome zusammen mit produktiven schizophrenen Erscheinungen vorliegen. Daß auf alle Fälle versucht werden muß, Parkinson-Syndrome zum Abklingen zu bringen, geht auch aus den Untersuchungen von HEINRICH, WEGENER und BENDER hervor, die feststellten, daß späte extrapyramidale Hyperkinesen vor allem in solchen Fällen auftreten, in denen vorher Parkinson-Syndrome bestanden haben. Es handelt sich bei diesen hyperkinetischen Störungen um choreiforme, ballistische oder athetoide Phänomene, die nach jahrelanger neuroleptischer Therapie in Abhängigkeit von dem verabreichten neuroleptischen Gesamtwirkungsquantum auftreten. Höhere Neuroleptikadosen, die über längere Zeit gegeben werden, sind für solche Hyperkinesen verantwortlich zu machen, die bei Untersuchungen in der Landesnervenklinik Alzey bei 12,3% der Männer und bei 20,2% der Frauen nachgewiesen wurden. (HEINRICH, WEGENER und BENDER).

Bei der Akathisie, die bei 52 Kranken der untersuchten Patientengruppe (2,5%) festgestellt wurde, handelt es sich um eine subjektiv störende dranghafte Bewegungsunruhe, die besonders in den Beinen lokalisiert ist (restless legs).

Eine Abhängigkeit dieser Störung von bestimmten Substanzgruppen ergab sich nicht, auch gab es keine Unterschiede unter den verschiedenen Neuroleptika-Gruppen.

In Übereinstimmung mit Befunden, die in der Literatur beschrieben werden, waren in 6% unserer Fälle Hautaffektionen unter neuroleptischer bzw. thymoleptischer Therapie festzustellen. COHEN gibt eine Häufigkeit von 8% der Kranken an, HIOB und HIPPIUS beschreiben eine Dermatosenrate von 10%. In Übereinstimmung mit den Untersuchungsergebnissen von HÄFNER und KUTSCHER waren auch in unserer Patientengruppe Frauen mehr betroffen als Männer (7% gegenüber 4%). WEINGÄRTNER stellte fest, daß Frauen bevorzugt von solchen Erscheinungen betroffen sind. Unter praktischen Gesichtspunkten sind die festgestellten Hauterscheinungen (Urticaria, Pruritus, Quincke-Ödeme, Erytheme, Fotosensibilisierung) nicht als Komplikationen zu bezeichnen. Eine Dosisreduzierung bzw. die Anwendung von Antipruriginosa genügt in den meisten Fällen, die Beschwerden der Kranken entscheidend zu verringern. Chlorpromazin spielte eine wesentliche kausale Rolle bei der Verursachung solcher ^{te}Aktionen, ein Befund, der auch in der Literatur (HÄFNER und KUTSCHER, DENBER und KURLAND) erwähnt wird.

Es wird diskutiert, ob es sich bei den geschilderten Hautaffektionen in erster Linie um allergische Phänomene handelt. Ähnliches gilt auch für die von HIPPIUS beschriebenen Agranulocytosen (0,1%), von denen Frauen jenseits des 35. Lebensjahres betroffen sein sollen. In unserer eigenen Patientengruppe fanden sich keine Agranulocytosen, in 1,6% der Fälle waren jedoch Leukopenien mit Werten bis unter 2000 Leukocyto~~phen~~en nachweisbar. Frauen schienen häufiger betroffen zu sein als Männer (2% gegenüber 1%), eine statistische Sicherung dieser Differenz war jedoch nicht möglich. Es ist fraglich, ob es sich bei den festgestellten Leukopenien um Vorstufen von Agranulocytosen handelt. Die Psychopharmakotherapie wurde in allen Fällen weitergeführt, ohne daß es zu einem weiteren gefährlichen Absinken der Leukocytenzahlen kam.

Andere Blutbildveränderungen (Lymphocytose, Eosinophilie)

spielten keine wesentliche Rolle für die praktische Therapie.

Von den endokrinen Dysregulationen unter der neuroleptischen und thymoleptischen Therapie ist vor allem die bei einem Drittel unserer Kranken festgestellte Gewichtszunahme von Bedeutung. Für ihr Zustandekommen spielen neben einer verstärkten Wassereinlagerung in das Gewebe und einer Stoffwechselverlangsamung auch psychopathologische Besserungsphänomene im Rahmen der Behandlung eine Rolle, unter der es zu einem Abklingen der Psychose und damit zu einer verstärkten Zuwendung zur Umwelt kommt. Die Remission endogener Psychosen ist nicht zuletzt auch an einem besseren Appetit der Kranken zu erkennen. Die Gewichtszunahme kann zum psychologischen Problem werden, wenn sich die Patienten gegen weitere Therapie sträuben, weil sie aus kosmetischen Gründen fürchten, zu dick zu werden.

Von noch größerer praktischer Bedeutung für die psychiatrische Pharmakotherapie in der Klinik sind Thrombosen, Thrombophlebitiden und Embolien im Behandlungsverlauf. GRAHMANN und SUCHENWIRTH sowie HÄFNER und BREHM haben in 3% bzw. 3,1% ihrer Fälle derartige Komplikationen beschrieben. In unserer Patientengruppe betrug die Häufigkeit nur 1,2%, was offenbar auf die Vermeidung einer Immobilisierung der psycholeptisch behandelten Patienten zurückzuführen war. Von vornherein wurde eine ständige Bettruhe vermieden, auch da, wo hohe, dämpfende neuroleptische Tagesdosen angewendet werden mußten, wurde zumindest durch Massagen und Bewegungsübungen im Bett einer venösen Stauung entgegengewirkt. Es überrascht nicht, daß vor allem ältere Patienten in den Altersgruppen zwischen 41 und 70 Jahren betroffen waren, jüngere Patienten neigten zu thrombotischen bzw. thrombophlebitischen Komplikationen wenig. Da die Gefahr der Embolie besteht, sind thrombotische Erscheinungen unter der psychiatrischen Pharmakotherapie als besonders ernst anzusehen, HÄFNER und BREHM geben eine Mortalität von 0,6%, GRAHMANN und SUCHENWIRTH eine solche von 0,5% an. In unserer Kranken-

gruppe kam es zu 3 Todesfällen, die auf Lungenembolien zurückzuführen waren. Es ist nicht mit völliger Sicherheit zu entscheiden, ob die Pharmakotherapie einen kausalen Anteil am Zustandekommen dieser Todesfälle hatte. Von praktischer Bedeutung ist es, daß die Manifestationszeit derartiger Komplikationen vor allem in den ersten drei Behandlungswochen mit einem Gipfel in der zweiten Behandlungswoche liegt. Es ergibt sich als Konsequenz, daß das therapeutische Vorgehen so gestaltet werden muß, daß gerade in dieser Gefährdungszeit besonderer Wert auf Bewegungstherapie bzw. auf die Vermeidung der Immobilisierung der Kranken gelegt wird. Diese Vorsorge gilt für alle neuroleptischen Substanzen, außerdem auch für Thymoleptika, da sie häufig in der ersten Woche eine deutliche Wirksamkeit haben.

Für die Organisation der Therapie von Bedeutung sind auch hypotone Kreislaufdysregulationen unter der neuroleptischen und thymoleptischen Behandlung. In 19% der Fälle waren solche Normabweichungen nachweisbar, bei denen die Blutdruckwerte um 100/70 mmHg lagen. In den meisten Fällen handelte es sich um eine lästige Begleitwirkung ohne die Relevanz einer Komplikation. Die Patienten fühlten sich durch Schwindelgefühl, Kopfschmerzen und Benommenheit belästigt, ohne daß die Therapie hätte abgesetzt werden müssen. Ähnlich verhält es sich mit der bei 17,1% unserer Kranken konstatierten Tachycardie (Pulsfrequenz über 100/min). Auch hier sind es wieder die mäßig starken Neuroleptika, die signifikant häufiger Tachycardien hervorrufen. Es ergibt sich daraus der Schluß, daß die Anwendung derartiger Substanzen bei Patienten mit Neigung zur Kreislaufdysregulationen sorgfältiger Indikationsstellung bedarf. Besonders gilt dies für manifeste orthostatistische Dysregulationen, die in 2% der Fälle auftraten. In weiteren 2% unserer Patientengruppe kam es zu Kollapszuständen, die bezeichnenderweise bei 1/3 der Fälle in den ersten Tagen der ersten Behandlungswoche manifest wurden. Eine Bevorzugung bestimmter Altersgruppen war nicht zu erweisen. Es ist wichtig, die initiale Dosissteigerung einschleichend vorzunehmen, sowohl Neuroleptika als auch Thymoleptika sollten nach Möglichkeit nicht in den

ersten 2-3 Tagen mit abrupter Dosissteigerung verordnet werden.

Verhältnismäßig harmlose Begleitwirkungen sind unter klinischen Aspekten Trockenheit der Schleimhäute im Mund-Nasen- und Rachenraum, Hyperhidrosis, Durst sowie Akkomodationsstörungen. In keinem der beobachteten Fälle zwangen diese Begleiteffekte zu einer Änderung der Therapie. Es erweist sich als nützlich, die Patienten von vornherein auf derartige zu erwartende objektive Befindensbeeinträchtigungen hinzuweisen, sie werden dann von den Kranken weit besser toleriert als wenn diese von ihnen überrascht werden.

Anlaß zu differentialdiagnostischen Erwägungen geben gelegentlich plötzliche Temperatursteigerungen, die in 6% unserer Fälle auftraten. In keinem dieser Fälle konnte eine Genese dieser Hyperthermie, die jeweils zu Beginn der Therapie für mehrere Stunden anhielt, nachgewiesen werden. Auch in der Literatur finden sich keine beweisenden Angaben über die Ätiologie dieser Temperaturerhöhungen. HOLLISTER nimmt eine Stimulierung zentral-regulatorischer Mechanismen als Ursache an. Er ist der Auffassung, daß die Psychopharmaka eine ursächliche Rolle spielen. Nach unseren Beobachtungen sind auch hier wieder die mäßig starken Neuroleptika besonders beteiligt.

Obstipation (10%) und Miktionsstörungen (3%) sind lästige Begleiterscheinungen der psychiatrischen Pharmakotherapie. Während erstere nie die Relevanz einer echten Komplikation haben, können Harnverhaltung zum Absetzen der Therapie zwingen. Vorübergehend müssen gelegentlich die Blasenentleerungen durch Katheterismus erfolgen, da die Patienten zu einer willkürlichen Blasenentleerung nicht mehr fähig sind. Eine verständliche ängstliche Reaktion und Ablehnung der Pharmakotherapie waren hier die Regel. Wechsel des Präparates oder zumindest Dosisherabsetzung müssen schon vorgenommen werden, wenn die ersten Erschwerungen der Blasenentleerung mitgeteilt werden.

Eine der bekanntesten Komplikationen der psychiatrischen Pharmakotherapie war von Anfang an der Ikterus, der nach der Entwicklung neuerer Phenothiazinderivate nach der Chlorpromazin-Ära offenbar an Häufigkeit abgenommen hat. In der untersuchten Patientengruppe betrug die Häufigkeit 0,6%, ISAACS und Mitarbeiter schätzen die allgemeine Manifestationsrate dieser Begleitwirkung auf 1%, DOUGHTY und STACEY stellten eine Häufigkeit von 1,4% bzw. 4,8% fest. In Übereinstimmung mit den Untersuchungsergebnissen von HIPPIUS, HÄFNER und BREHM konstatierten wir eine Häufung der Ikterusfälle in den ersten vier Behandlungswochen. Die Therapie wird beim Auftreten eines Ikterus stets abubrechen sein, von vornherein müssen auch die Transaminase-Werte kontrolliert werden, deren Erhöhung eine derartige Komplikation anzeigen kann. Einen Ausgang in Lebercirrhose konnten wir nicht beobachten, in allen Fällen klang der pharmakogene Ikterus wieder ab. Die Pathogenese ist noch immer nicht völlig geklärt, der größte Teil der Autoren neigt zu letzt der Hypothese zu, daß es sich um einen intrahepatischen Verschuß kleiner Gallengänge handelt (HIPPIUS, KEUP).

Eine besondere Infekthäufung (Anginen, Pharyngitiden, Tacheobronchitis, Bronchopneumonien) konnten wir unter der psychiatrischen Pharmakotherapie in der Klinik nicht feststellen. Es ist immer wieder vermutet worden, daß die neuroleptische und thymoleptische Therapie die Resistenz gegenüber Infekten herabsetzt. Die Häufigkeit solcher Störungen waren jedoch unter der psychiatrischen Pharmakotherapie nicht höher als bei anderen psychiatrischen Therapieformen. Es muß berücksichtigt werden, daß das enge Zusammenleben in der Klinik Kontaktinfektionen besonders erleichtert, eine besondere Bevorzugung neuroleptisch bzw. thymoleptisch behandelter Kranken war nicht zu erkennen. Ähnlich wie bei den vorbeugenden Maßnahmen gegen das Auftreten von thrombotischen bzw. thrombophlebitischen Komplikationen gilt auch in diesem Zusammenhang, daß eine Immobilisierung bzw. forcierte Ruhigstellung der Kranken zu vermeiden ist, die bei flacher, ungenügender Atmung vor

allem Infekte der oberen Luftwege begünstigen könnte. Auch Infekte der ableitenden Harnwege (1%) waren nicht so häufig, daß sie als Besonderheit der psychiatrischen Pharmakotherapie angesehen werden müssen.

Bei den Todesfällen fällt auf, daß sechsmal pathologisch gesicherte und siebenmal klinisch festgestellte Bronchopneumonien bzw. Lungenembolien als unmittelbare Todesursache unter der Pharmakotherapie eine dominierende Rolle spielen. REINERT und HERMAN berichteten über 5 unerwartete Todesfälle bei vegetativ labilen Patienten; bei der Autopsie waren Lungenstauung, Lungenödem und herdförmige Hämorrhagien nachzuweisen.

Bemerkenswert ist ferner, daß in 4 Fällen ein Hirnoedem festgestellt wurde. Das könnte zu der Annahme führen, daß es bei diesen Kranken zu der von SPIRTES (1961) diskutierten primären Permeabilitätssteigerung an den Membranen gekommen sein könnte. Nach GUTH und SPIRTES spielt im molekularen Wirkungsmechanismus des Chlorpromazins als einem Elektrodendonator die Abgabe von Elektronen eine Rolle. Beiderseits von Membranen wird ein elektrisches Feld aufgebaut, wodurch zwangsläufig auch die selektive Permeabilität der Zelle und die Bedingungen des Wasser- und Flüssigkeitstransportes verändert werden. Hierdurch könnte der Oedemzustand gerade in den Hirnanteilen erklärt werden, die eine besondere Affinität zu bestimmten Psychopharmaka aufweisen.

In der überwiegenden Anzahl der oben genannten Todesfälle waren Psycholeptika verordnet worden, die eine ausgeprägte Wirkung auf die vegetativen Regulationen haben. In 13 Fällen erhielten die Patienten vor ihrem Tod Chlorpromazin bis maximal 500 mg/d, in 4 Fällen Prothipendyl bis maximal 640 mg/d. Die restlichen 6 Todesfälle traten unter 100 mg/d Imipramin, unter Mepazin bis 200 mg/d und unter der Kombination von Chlorpromazin mit Mepazin, Reserpin, Promazin auf, ein letzter Todesfall unter Chlorperphenazin und Prothipendyl.

Möglicherweise sind hier gewisse kausale Zusammenhänge gegeben, die jedoch im einzelnen nicht nachweisbar sind.

In 4 Fällen starben Patienten an febriler Katatonie. Bei einem dieser Toten fand sich im pathologischen Befund ebenfalls ein Hirnoedem mit subependymalen Blutungen, bronchopneumonischen Herden sowie Thromben in verschiedenen Lungengefäßen. Dieser Patient war 15 Tage mit 300 mg/d Chlorpromazin behandelt worden. Bei allen diesen Fällen war nicht von vornherein eine genügend intensive Heilkrampfbehandlung durchgeführt worden. Es war versucht worden, mit Chlorpromazin, Prothipendyl, Chlorprothixen, Promethazin und Chlorperphenazin eine ausreichende Behandlung durchzuführen. Es kann sicher nicht gesagt werden, daß die neuroleptische Pharmakotherapie am letalen Ausgang in diesen Fällen schuld gewesen ist, retrospektiv besteht jedoch der Eindruck, daß die medikamentöse Therapie überhaupt unzureichend war und daß von vornherein eine intensive Konvulsionstherapie in Blockform (bis zu 3 Heilkrämpfen pro Tag) hätte durchgeführt werden sollen.

In den Fällen, wo dies geschah, waren keine Todesfälle zu beklagen. Wir halten deshalb die nur medikamentös durchgeführte Behandlung der febrilen Katatonie für unzureichend.

In einem weiteren Fall kam es wahrscheinlich unter der Behandlung mit Isocarboxazid (Marplan) bei einer schizophrenen Patientin mit depressiver Symptomatik insofern zu einer pharmakogenen Symptomprovokation, als bei der vorher psychomotorisch gehemmten Kranken eine Suicidermöglichung eintrat (HEINRICH). Am 2. Tag der MAO-I-Therapie erhängte sich die Kranke. Wir vermuten, daß durch die medikamentös bewirkte vitale Tonuserhöhung bzw. Antriebsvermehrung der Suicid überhaupt erst möglich wurde.

In einem weiteren Falle kam es zu einem Todesfall, nachdem nach wochenlanger Vorbehandlung mit Isocarboxazid (40 mg) Amitriptylin verabreicht wurde; schon am zweiten Tage nach dem Umsetzen der Medikation trat der Tod ein. Derartige Fälle sind in der Literatur inzwischen verschiedentlich beschrieben worden. Die entsprechenden Erfahrungen haben gelehrt, daß die aufeinanderfolgende Anwendung von MAO-I und trizyklischen Thymoleptika zumindest innerhalb eines Zeitraumes von 2 - 3 Wochen unbedingt vermieden werden muß.

In den verbleibenden 4 Fällen dieser Kasuistik müssen mit überwiegender Wahrscheinlichkeit zentrale Regulationsstörungen vegetativer Art unter der Einwirkung von Prothipendyl, Imipramin, Thioridazin, Amitriptylin und Chlorprothixen bzw. Chlorpromazin und Chlorperphenazin angenommen werden, die in wechselnder Kombination angewandt, möglicherweise irreversible vegetative Auslenkungen verursachten.

In 3 von 4 Fällen lagen Virusinfekte vor, die offenbar als zusätzliche kausale Faktoren wirksam wurden. In 3 Fällen wurden Obduktionen durchgeführt. Dabei fiel auf, daß in 2 Fällen subendocardiale Blutungen mit Lungenödem bzw. Bronchopneumonie nachzuweisen waren.

Beim 3. Fall kam es unter Imipramin (13 Tage 250 mg/d), Prothipendyl (14 Tage 80 mg/d) und Thioridazin (16 Tage 250 mg/d) zu schweren Blutungen in die Grenzzone zwischen Mark und Rinde der Nebenniere, weniger massiv in Lunge, Haut und sonstige innere Organe. Es handelt sich um eine 36jährige Patientin mit einer endogenen Depression, die 2 Wochen nach der beschriebenen Therapie eine Aufhellung der Stimmung zeigte. Völlig unerwartet kam es dann zu einem akuten schweren Krankheitsbild mit hohem Fieber, ausgedehnten Hautblutungen und Anurie. Bei Fieber bis 42° C kam die Frau 17 Tage nach der Aufnahme ad exitum.

Bei diesem akut eingetretenen Ereignis ist an einen Kumulationseffekt der kombiniert verabreichten Medikamente bei protrahierter Therapie zu denken. Aufgrund der Potenzierung der Effekte mehrerer Psychopharmaka besteht die Möglichkeit, daß es zu einer toxisch-allergischen Reaktion kam, die weder abgeschwächt noch aufgehoben werden konnte.

Diese Fälle zeigen eine gewisse Übereinstimmung und lassen daran denken, daß Kombinationen milder Neuroleptika und thymoleptischer Substanzen zu einer unübersichtlichen Verstärkung von vegetativen Begleiteffekten führen können, die besser vermieden wird. Abschließend kann man sagen, daß nur in einem geringen Teil der Todesfälle mit ausreichenden Gründen die psychiatrische Pharmakotherapie

als Kausalfaktor angesehen werden kann.

III. ZUSAMMENFASSUNG

In der Einleitung wird auf den Zweck der Untersuchung hingewiesen und die Frage nach dem Risiko pharmakopsychiatrischer Behandlung gestellt sowie die Begriffe Begleitwirkung, Komplikation und klinisch-therapeutischer Effekt definiert.

Im folgenden Abschnitt wird die Methodik der Untersuchung dargelegt und eine Übersicht über die angewandten Medikamente gegeben. Es wird über 2040 Patienten berichtet, die in den Jahren 1953-1964 (1. Hälfte) in der Mainzer-Universitätsnervenklinik mit Neuroleptika, Thymoleptika und MAO-Hemmern behandelt worden sind.

Die Häufigkeit von Begleitwirkungen und Komplikationen wurde festgestellt sowie deren Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht, von den einzelnen Medikamenten und ihrer Dosishöhe mit dem χ^2 -Test auf statistische Signifikanz geprüft.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß vegetative Begleitwirkungen zahlenmäßig an der Spitze standen.

383 Patienten zeigten eine Hypotonie, die gleichermaßen häufig von Neuroleptika, Thymoleptika und MAO-Hemmern hervorgerufen wurden.

Bei 355 Patienten waren mäßig starke Neuroleptika am häufigsten Ursache einer Tachycardie, bei 201 Patienten MAO-Hemmern am häufigsten die Ursache einer Obstipation.

Ein Temperaturanstieg fand sich bei 112 Kranken vor allem unter mäßig starken Neuroleptika, Trockenheit der Schleimhäute im Nasen-Rachenraum bei 69 Patienten gleich häufig unter Neuroleptika und Thymoleptikabehandlung.

56mal fanden sich Miktionsstörungen, die zu häufigerem Auftreten unter kombinierter Therapie tendierten. 52mal

Akkomodationsstörungen, die bei den 20 - 40jährigen am häufigsten unter der Behandlung mit starken Neuroleptika auftraten. 44 Kranke erlitten einen Kollaps, zu dem es am häufigsten nach kombiniert verabreichter Medikation kam. Diarrhoen traten 38mal unter psycholeptischen Pharmaka auf, orthostatische Dysregulationen 31mal vorwiegend unter MAO-Hemmern sowie nach kombinierter Therapie.

Die restlichen vegetativen Begleitwirkungen wie Magenbeschwerden (30), Hyperhidrosis, Durst und Appetitlosigkeit (51) bzw. Komplikationen wie Ileus (3) traten vorwiegend unter neuroleptischer Behandlung auf.

Ahnlich häufig kam es zu psychischen Begleitwirkungen. Indolenz (37), Abulie (5) und Schläfrigkeit (265) wurden am häufigsten von mäßig starken Neuroleptika hervorgerufen. Schlaflosigkeit (63) und depressive Verstimmung (96) traten signifikant häufiger nach kombinierter Therapie auf. Bei 84 Kranken wurden vorwiegend unter mäßig starken Neuroleptika delirante Syndrome konstatiert. Traumatisierung (17), mnestische- und Konzentrationsstörungen (21), Unrast (155) und SMV (19) wurden von allen Medikamentengruppen in gleicher Häufigkeit hervorgerufen.

Zu Blutbildveränderungen wie Lymphocytosen (327), Leukopenien (34) und Blutungen (6) kam es gleich häufig unter allen Medikamentengruppen. Eosinophilien (106) traten statistisch häufiger bei Männern unter milden Neuroleptika auf.

Parkinsonoide (161) und paroxysmale Dyskinesien (24) wiesen eine signifikante Relation zu den starken Neuroleptika auf. Gewichtszunahme (788) und -abnahme (30) sahen wir vorwiegend unter milden und mäßig starken Neuroleptika.

Infekte im Rachenraum und Tracheo-bronchialbaum (109) wurden von Psychopharmaka aller Gruppen hervorgerufen.

Hauterscheinungen (98) bildeten sich vorwiegend bei der Behandlung mit Neuroleptika.

Akathisie (52) und Tasikinese (11) traten unter allen Medikamentengruppen auf.

Patienten über 50 Jahre neigten besonders unter milden und mäßig starken Neuroleptika zu Bronchopneumonien (30).

Zu Komplikationen wie Thrombosen, Thrombophlebitiden und Embolien führte die Therapie mit Neuroleptika und MAO-Hemmern bei 24 Patienten vorwiegend zwischen dem 40. - 70. Lebensjahr. 23mal konnten unklare Infekte, 21mal Infekte der ableitenden Harnwege unter neuroleptischer Medikation beobachtet werden.

Bei Frauen sahen wir unter milden, mäßig starken, weniger unter starken Neuroleptika Amenorrhoeen und Galaktorrhoeen. (22 Frauen)

13mal trat als Komplikation ein Ikterus bei der Behandlung mit vorwiegend mäßig starken Neuroleptika vom Chlorpromazintyp auf.

Paraesthesien (4) und Paresen (3) stellten sich ebenfalls unter Neuroleptika ein.

1 Fall mit epileptiformem Anfall wurde beobachtet.

34 Todesfälle traten in der Berichtszeit auf.

In der Diskussion werden die eigenen Daten vor dem Hintergrund bereits bekannter Untersuchungsergebnisse aus der Literatur besprochen, wobei immer wieder mit besonderem Nachdruck durch geeignete therapeutische Richtlinien auf die Therapie in der Klinik Bezug genommen wird.

Bei der Besprechung der Todesfälle stellte sich heraus, daß die psychiatrische Pharmakotherapie nur in einem geringen Teil der Fälle mit ausreichenden Gründen als Kausalfaktor angesehen werden kann.

Literatur

1. ACHELIS, J.D. und DITFURTH, H.v. Anthropologische und naturwissenschaftliche Grundlagen der Pharmako-Psychiatrie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963
2. ARNOLD, O.H. Die Therapie der Schizophrenie.
Hippokrates-Verlag, Stuttgart 1963
3. BAEYER, W.v. Zur klinischen Erprobung der Psychopharmaka.
in: Anthropologische und naturwissenschaftliche Grundlagen der Pharmakopsychiatrie, Hg. J. D. Achelis, H.v. Ditfurth.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963
4. BENTE, D., ENGELMEIER, M. - P., HEINRICH, K., HIPPIUS, H. und SCHMITT, W. Zur Stellung eines neuartigen Dibenzodiazepin-Derivates in der Pharmakotherapie depressiver Erkrankungen.
Arzneim.-Forsch. 14, 538 (1963)
5. BOOR, W. de Pharmakopsychologie und Psychopathologie.
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1956
6. BRUNOLD, H. Erfahrungen mit einem neuen Phthalazinderivat (Melleril).
Therap. Umsch. 16, 90 (1959)
7. CONRAD, K., DOMANOWSKI, K. und WIESER, St. Über extrapyramidale Anfallszustände bei Behandlung mit Phthalazininen.
Fortschr. Neurol. Psychiat. 2 (1956)
8. CORNU, F. Psychopharmakotherapie
in: Psychiatrie der Gegenwart, Band I/2, Hrsg. von GRUHLE, J. MAYER-GROSS u. MÜLLER, Springer 1963 Berlin, Göttingen, Heidelberg
9. DEGKWITZ, R. Experimentelle Untersuchungen über photodynamischen Wirkung von Psycholeptika.
in: Begleitwirkungen und Mißfolge d. psychiatrischen Pharmakotherapie.
Hrsg. v. H. Kranz u. K. Heinrich
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964

0. DEGKWITZ, R. u. LUXENBURGER, O.
Das terminale extrapyramidale Insuffizienz- bzw. Defektsyndrom infolge chron. Anwendung von Neuroleptics.
Nervenarzt 36, 173 (1965)
1. DENBER, H.C.B. and BIRD, E.G.
Chlorpromazine in the treatment of mental illness. IV: Final results with analysis of data on 1523 patients.
Amer. J. Psychiat. 113, 972 (1957)
2. DENZEL, H.A.
Fluphenazine in the treatment of psychotic patients.
J. Clin.Exp.Psychopathol. 22, 34 (1961)
Philadelphia: Smith, Kline & French Laboratory Publication. August 1955
3. DOUGHTRY, R.B.
Induced depression: Pharmacologic effects Amer.J.Psychiat. 115, 247 (1958)
5. FLEISCHHACKER, H.H.
Simulated toxic psychoses
Brit. Med. J. I, 1760 (1961)
6. FREYHAN, F.A.
Psychomotilität, extrapyramidale Syndrome und Wirkungsweisen neuroleptischer Therapien.
Nervenarzt 28, 504 (1960)
7. DIEM, K. (Red.)
Documenta Geigy
Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl. Basel 1960
8. GELLER, W.
Therapeut. Ergebnisse mit dem Neuroleptikum Truxal
Med. Klinik 55, 554 (1960)
9. GRAHMANN, H. u. SUCHENWIRTH, R.
Die Thrombosegefahr bei der Chlorpromazin- und Reserpinbehandlung endogener Psychosen.
Nervenarzt 30, 224 (1959)
0. GRAHMANN, H. u. PETERS, U.
Durch Psychopharmaka induzierte und provozierte Psychosen, ihre Psychopathologie u. ihre therapeutische Bedeutung.
Nervenarzt 33, 398 (1962)
1. GREVE, W.
Zu den Nebenwirkungen der Psychopharmaka:
In: Begleitwirkungen u. Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie, Hrsg. von H. Kranz und K. Heinrich
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964

22. GROSS, H. u. KALTENBÄCK, E. Psychopharmaka
"Mephena"-Zeitschriften-Verlag
Wien
23. GRÜNTAL, E. u. WALTHER-BÜEL, H. Über Schädigung der Oliva inferior durch Chlorperphenazin (Trilafon).
Psychiat. Neurol., Basel 140,
249 (1960)
24. HAASE, H. - J. Das therapeutische Achsensyndrom neuroleptischer Medikamente und seine Beziehungen zu extrapyramidalen Symptomen.
Neurolept. Psychiat. 29, 245
(1961)
25. HAASE, H. - J. Psychomotorisches Verhalten Schizophrener unter neuroleptischer Behandlung.
In: Neuroleptie und Schizophrenie, Hrsg. von H. Kranz und K. Heinrich
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
1962
26. HADDENBROCK, S. Hyperkinetische Dauersyndrome nach hochdosierter und Langstreckenbehandlung mit Neuroleptika.
In: Begleitwirkungen u. Mißfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie.
Hrsg. von H. Kranz und K. Heinrich
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
1964
27. HARRER, G. Zur Inkompatibilität zwischen Monoaminoxidasehemmern und Imipramin.
Wiener med. Wschr. 111, 351 (1963)
28. HÄFNER, H. und BREHM, J. Thrombosen und Embolien als Komplikationen der Behandlung mit Psychopharmaka.
Fortschr. Med. 81, 463 (1963)
29. HÄFNER, H. und KUTSCHER, J. Komplikationen der Behandlung Neuroleptika in der Klinik.
In: Begleitwirkungen und Mißfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie,
Hrsg. von H. Kranz und K. Heinrich
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
1964

0. HEINRICH, K.
Erfahrungen bei der Behandlung depressiver Zustände mit Serin-isopropyl-hydrazid. Psychiat. Neurol., Basel 140, 119 (1960)
1. HEINRICH, K.
Die gezielte Symptomprovokation mit MAO-Inhibitoren in Diagnostik und Therapie schizophrener Psychosen. Nervenarzt 31, 507 (1960)
2. HEINRICH, K. und RICHERT, J.
Chlorperphenazin in der psychiat. und neurol. Therapie. Nervenarzt 31, 128 (1960)
3. HEINRICH, K.
Zur Symptomprovokation in der Therapie der Schizophrenie. In: III. Weltkongreß der Psychiatrie, Bd. 2, 1105, Toronto 1961
4. HEINRICH, K.
Probleme und Ergebnisse der Therapie endogener Psychosen mit neuen psychotropen Substanzen. Med. Welt 1961, 335
5. HEINRICH, K.
Grundzüge der Neurolepsie und phylogenetische Struktureigentümlichkeiten schizophrener Psychosen. In: Neurolepsie und Schizophrenie, Hrsg. von H. Kranz und K. Heinrich Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962
6. HEINRICH, K.
Die Behandlung depressiver Angst- und Verstimmungszustände in der Praxis. Fortschr. Med. 80, 567 (1962)
7. HEINRICH, K.
Neue Behandlungsmöglichkeiten psychischer Störungen. Umschau Wirsensch. Technik 1962, 108
8. HEINRICH, K.
Psychopharmaka, Therapeutische Effekte und Begleitwirkungen Fortschr. Med. 81, 647 (1963)
9. HEINRICH, K. und RUMPF, K.
Zum Problem der Relevanz der Eigenwirkung neurolept. Substanzen für den klinischen Effekt Arzneim.-Forsch. 14, 587 (1964)
0. HEINRICH, K.
Leitlinien der Thymolepsie. Nervenarzt 36, 350 (1965)

41. HEINRICH, K. Die Symptomprovokation als Beispiel der thymoleptischen Einwirkung auf die Gestimmtheit. *Arzneim.Forsch.* 16, 275 (1966)
42. HELMCHEN, H., HIPPIUS, H. und MEYER, J. - R. Ein neues psychiatrisches Diagnosechema *Nervenarzt* 37, 115 (1966)
43. HEYE, D., SCHMIDT, G. - W. und PFEIFFER, J. Heftige dyston-hyperkinetische Krampffzustände als unerwünschte Nebenwirkungen von Fluphenazin. *Medikation bei Kindern.* *Ärztl. Mitt.* 1963, 1159
44. HIPPIUS, H. und KORENKE, H. - D. Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der modernen Psychopharmaka. *Internist* 1, 453 (1960)
Internist 1, 461 (1960)
45. ISAACS, B., MCARTHUR, J.G. and TAYLOR, R.M. Jaundice in relation to chlorpromazine therapy. *Brit.Med. J.* 11, 1122 (1955)
46. KEITEL, P. Klinische Untersuchungen zur neuroleptischen Wirksamkeit von Triperidol unter bes. Berücksichtigung der extrapyramidalen Feinmotorik. *Med.Welt* 26, 1380 (1963)
47. KLEINSORGE, H. u. RÖSNER, K. Die Phenothiazinderivate in der Medizin. *VEB G. Fischer Verlag Jena* 1960
48. KLINE, S. *Psychopharmacology Frontiers* Boston 1959
49. KÄHLER, H.J. Veränderungen des Blutbildes durch Derivate des Phenothiazins. *Dtsch.med.Wschr.* 86, 1001 (1961)
50. KOLLER, S. Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen. 3. Aufl. Darmstadt 1953
51. KUHN, R. The treatment of depressive states with G 22355 (Imipramine Hydrochloride). *Amer. J. Psychiat.* 115, 459 (1958)
52. KULENKAMPFF, C., TARNOW, G. Ein eigentümliches Syndrom im oralen Bereich bei Megapharynxaplikation. *Nervenarzt* 27, 178 (1956)
53. KURLAND, A.A., HANLON, T.E., TATOM, M.H. and SIMOPOULOS, A.M. Comparative studies of the phenothiazine tranquilizers: Methodological and logistical considerations. *J.Nerv.Ment.Dis.* 132, 61 (1962)

4. KUSCHINSKI, G. u. LÜLLMANN, H. Lehrbuch der Pharmakologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
1964
5. LIEBALDT, G. Suicid mit Chlorprothixen
Arzneim.-Forsch. 14, 596 (1964)
6. LINKE, H. Psychotrope Substanzen
Münch.med.Wschr. 102, 995 (1960)
7. MAY, R.H. SELYMES, P.,
WEEKLY, R.D. and POTTS, A.M. Thioridazine therapy: Results
and complications.
J. Nerv.Ment.Dis. 130, 230 (1960)
8. MAYER, K. Zur neurophysiologischen Wirkungs-
weise von Psychopharmaka.
Med. Welt 22, 1213 (1964)
9. MITTENBECKER, R. Planung und statistische Aus-
wertung von Experimenten.
F. Deuticke Verlag Wien 1958
10. PANT, S.S., GUPTA, N.N. u.
MEHROTA, R.M.L. Tolerance of chlorpromazine by
severely anemic and cirrhotic
patients
Indian J. Med. Sei. 15, 345 (1961)
11. PÖLDINGER, W. u. SCHMIDLIN, P. Index Psychopharmacorum 1966.
2. Aufl., Huber, Bern u. Stuttgart
1966
12. REINERT, R.E. and HERMANN, C.G. Unexplained deaths during chlor-
promazine therapy. J. Nerv. Ment.
Dis. 131, 435 (1960)
13. SCHÄPPERLE, O. u. BÖHRINGER, A. Erfahrungen mit Fluphenazin
(Omca) bei Behandlung psychi-
scher Krankheitszustände.
Nervenarzt 34, 325 (1963)
14. SCHWARZ, H., KRÜGER, H.-J.
und JÜNEMANN, H.J. Klinisch-therapeutische Erfahrun-
gen mit einem neuen Butyrophenon-
derivat.
Ärztl. Praxis 25, 1149 (1962)
15. STOERGER, R. Beeinflussung der Krankheitsdauer
endogen-psychotischer Krankheits-
zustände durch die modernen Be-
handlungsverfahren.
Med. Klinik 26, 1044 (1966)
16. TAESCHLER, M. u. CERLETTI, A. Zur Pharmakologie psychoaktiver
Wirkstoffe.
Münch. med. Wschr. 102, 1000
(1960)
17. TÖLLE, R. Phenothiazine-Überblick und In-
dikation.
Med. Klinik 59, 801 (1959)

68. UHRBRAND, L. and FAURBYE, A.

Reversible and irreversible
Dyskinesia after Treatment
with Perphenazine, Chlorproma-
zine, Reserpine and Electro-
convulsive Therapy.
Psychopharmakologica 1, 408 (

69. WAGENSOMMER, J.

Therapeutisch unerwünschte Wir-
kungen der Neuroleptika.
Inaugural-Dissertation Düssel-
dorf 1964 (persönl. überreicht
Exemplar)

70. WEINGÄRTNER, L.

Unerwünschte Arzneimittelwirkun-
gen.
Mschr. Kinderheilk. 109, 517
(1961)

Lebenslauf:

Am 30. Juli 1938 wurde ich als Sohn des Dr. med. Alfons Bullerkotte und seiner Ehefrau Cläre, geb. Reek, in Recklinghausen geboren.

Nach vierjähriger Grundschulzeit in Recklinghausen und siebenjährigem Besuch des Gymnasiums Petrinum Recklinghausen, legte ich nach weiteren drei Jahren an der Kardinal von Galen Schule in Hilstrup dort im Februar 1959 die Reifeprüfung ab.

Nach einem Jahr Wehrdienst begann ich im Sommersemester 1960 in Würzburg mein Medizinstudium, wo ich im März 1961 mein Vorphysikum, im November 1962 die ärztliche Vorprüfung bestand.

Die klinischen Semester verbrachte ich in Wien (WS 1963/64), Mainz (SS 1964) und Würzburg, wo ich im August 1966 die ärztliche Staatsprüfung ablegte.

Nach Ableistung meiner Medizinalassistentenzeit vom 1.10.1966 - 31.9.1968 im Kreiskrankenhaus Peine erhielt ich die Approbation und bin seitdem Assistenzarzt d. II Med. Abtlg. des Kreiskrankenhauses Peine (Chefarzt Prof. Dr. med. G. Liebau).

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. K. Heinrich danke ich aufrichtig für die Überlassung des Themas, die Übernahme des Referates sowie für stete Hilfsbereitschaft und mannigfache Anregungen zur Anfertigung dieser Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. med. Fassl vom Institut für medizinische Statistik und Dokumentation für die Hilfe bei der Durchführung und Prüfung der statistischen Ergebnisse.

